

Lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica: actualización de la literatura

Systemic lupus erythematosus in children: literature update

Carolina Rocío Bello Vinuesa

Especialista en Pediatría, Hospital General de Portoviejo, carobeivi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7636-3674>

Glenda Elisabeth Cañarejo Antamba

Médico general, Centro de Salud Calderón, elisaanta23@gmail.com

Carlos Alberto Espinoza Alvear

Médico general, Hospital Francisco Icaza Bustamante, carloes66@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3643-5423>

Janeth de Pilar Pilco Medina

Médico general, Hospital Francisco Icaza Bustamante, drajanethpilcomedina@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0001-8544-4812>

David Estuardo Zamora Triviño

Médico general, Hospital Liborio Panchana Sotomayor, fez.at@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5664-6703>

Guayaquil - Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>

Journal of American Health

Enero - Junio vol. 6. Num. 1 - 2023

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 11 DE MAYO 2022

ACEPTADO: 29 DE NOVIEMBRE 2022

PUBLICADO: 4 DE ENERO 2023



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) sigue siendo una enfermedad autoinmune desafiante en términos de etiología, patogenia y tratamiento. Se estima que entre el 10 y el 17 % de los pacientes con lupus se presentan antes de los 16 años. El LES en los niños parece tener una afectación orgánica más grave que en los adultos. Esta revisión se basa en una búsqueda selectiva de PubMed y la Biblioteca Cochrane, incluidas las pautas actuales y las recomendaciones de expertos. El resultado del LES infantil ha mejorado durante la última década, pero la morbilidad sigue siendo alta. El diagnóstico de LES se basa en los hallazgos clínicos característicos de la piel, las articulaciones, los riñones y el sistema nervioso central, así como en parámetros serológicos como los anticuerpos antinucleares (ANA), en particular los anticuerpos contra el dsDNA. Los diversos síntomas clínicos no siempre ocurren simultáneamente y pueden desarrollarse en cualquier etapa de la enfermedad. El pronóstico a largo plazo del LES ha mejorado notablemente en las últimas décadas debido a un diagnóstico más temprano y un tratamiento optimizado. Se necesitan más investigaciones y ensayos controlados aleatorios para el desarrollo de terapias dirigidas específicamente.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, lupus pediátrico, eritema malar, anticuerpos.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) remains a challenging autoimmune disease in terms of etiology, pathogenesis, and treatment. It is estimated that between 10 and 17% of patients with lupus present before the age of 16. SLE in children seems

to have more severe organic involvement than in adults. This review is based on a selective search of PubMed and the Cochrane Library, including current guidelines and expert recommendations. The outcome of childhood SLE has improved over the last decade, but morbidity remains high. The diagnosis of SLE is based on characteristic clinical findings of the skin, joints, kidneys, and central nervous system, as well as serologic parameters such as antinuclear antibodies (ANA), particularly dsDNA antibodies. The various clinical symptoms do not always occur simultaneously and can develop at any stage of the disease. The long-term

prognosis of SLE has improved remarkably in recent decades due to earlier diagnosis and optimized treatment. Further research and randomized controlled trials are needed for the development of specifically targeted therapies.

Key words: systemic lupus erythematosus, pediatric lupus, malar rash, antibodies.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar a cualquier sistema orgánico y puede provocar una morbilidad e incluso una mortalidad significativa y que afecta a las mujeres en edad fértil (1). Sin embargo, 10 a 20% de los pacientes tienen un inicio de la enfermedad en la adolescencia o antes (2). Conocidos de forma variable como LES de inicio en la infancia o pediátrico (LESP), estos pacientes representan un subconjunto con características distintas. Clínicamente, los niños suelen tener una enfermedad más grave y daños en los órganos (3). Desde una perspectiva fisiopatológica, el inicio temprano de la enfermedad también puede indicar una contribución genética más fuerte. A lo largo de los años, la identificación de variantes genéticas raras que causan fenotipos similares al lupus, el llamado lupus monogénico, ha ofrecido a su vez información sobre la patogenia del lupus en su conjunto (4). En este artículo revisamos la epidemiología, las características clínicas comunes y abordamos brevemente las opciones de tratamiento disponibles. Además, discutimos importantes temas médicos y psicosociales relevantes para el pediatra que atiende a niños y adolescentes con LES.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed y Scielo, scopus de los últimos 15 años previos a esta publicación. Se incluyeron estudios de revisión narrativa o sistemática sobre lupus eritematoso sistémico pediátrico, epidemiología, manifestaciones clínicas redactados en idioma inglés o español. Se excluyeron los artículos sobre cartas a los editor y memorias de congresos. Se proyectó un total de 50 artículos, de los cuales se seleccionaron 10 investigaciones completas.

RESULTADOS

Lupus eritematoso sistémico pediátrico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica y crónica de etiología desconocida con una gama heterogénea de manifestaciones clínicas y serológicas (1). Puede afectar múltiples sistemas de órganos y su sello distintivo es la producción de autoanticuerpos. Los criterios de clasificación pueden ayudar en el diagnóstico. En adultos, el LES afecta predominantemente a mujeres en edad fértil, con una proporción de mujeres a hombres de 9:1; en niños prepúberes, esta proporción es más cercana a 4:1 (2,3,4).

El LES afecta más comúnmente a personas no caucásicas. Hasta el 20 % de los pacientes con LES son diagnosticados antes de cumplir los 19 años (LES de inicio en la infancia, LESP); este subconjunto de LES tiene un curso de la enfermedad más grave y una afectación orgánica grave (5). En concreto, la afectación renal, pulmonar y cardíaca parece ser más frecuente en el LESP y la duración entre el diagnóstico y el primer ingreso en cuidados intensivos es más corta. La singularidad de la expresión de la enfermedad en cada paciente a menudo da como resultado el tratamiento con múltiples medicamentos inmunosupresores (6).

Si bien estos medicamentos están destinados a mejorar el control de la enfermedad, los pacientes también pueden correr el riesgo de sufrir posibles efectos secundarios graves debido a la inmunosupresión generalizada. Además, el curso del LES a menudo se complica por la imprevisibilidad de los brotes de la enfermedad y la acumulación de daños en los órganos, con frecuencia mientras los pacientes parecen recibir un tratamiento óptimo. Esto a menudo requiere una escalada de la terapia, incluidas dosis crecientes de corticosteroides que pueden contribuir al daño a largo plazo posterior. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de opciones más seguras y eficaces para el tratamiento del LESP.

Epidemiología

El LES de inicio en la infancia es una enfermedad rara con una incidencia de 0,3-0,9 por 100.000 niños-año y una prevalencia de 3,3-8,8 por 100.000 niños (3). Se informa una mayor frecuencia en asiáticos, afroamericanos, hispanos y nativos americanos (4). En comparación con dos enfermedades autoinmunes infantiles más comunes, la artritis idiopática juvenil (AIJ) y la diabetes tipo 1, LES pediátrico (LESP) es entre 10 y 15 veces menos común en los niños blancos. Sin embargo, en los niños asiáticos, se informa es tan común como la AIJ (5). La mayoría de los estudios informan una mediana de edad de inicio entre 11 y 12 años; la enfermedad es bastante rara por debajo de los 5 años. Al igual que en el LES de inicio en la edad adulta, aproximadamente el 80 % de los pacientes con LESP son mujeres (6).

Clasificación y diagnóstico

El LES se denomina el gran imitador, ya que la enfermedad comparte características con muchas otras enfermedades (autoinmunes). Especialmente cuando la erupción malar clásica está ausente, el diagnóstico de LES puede ser un desafío (1). Sin embargo, el pediatra astuto que considera LES cuando se le presenta una constelación inusual de síntomas puede reconocer patrones importantes de manifestaciones de la enfermedad cruciales para el diagnóstico. La mayoría de los pacientes a los que se les diagnostica LESP cumplen 4 o más de los criterios de clasificación de LES del Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) (5).

Los criterios fueron diseñados para su uso en estudios de investigación, y advertimos que el diagnóstico de LES no debe basarse únicamente en el cumplimiento de estos criterios

(5,6). Aunque no se han estudiado rigurosamente en niños, los criterios tienen una sensibilidad y especificidad superiores al 95 % para el diagnóstico de LESP.

Características clínicas

La revisión actual no intentará describir todas las manifestaciones clínicas posibles, sino que se centrará en características específicas que pueden ser cruciales para el reconocimiento inmediato. El LES puede afectar cualquier sistema orgánico y conduce a glomerulonefritis y compromiso del sistema nervioso central posiblemente con más frecuencia en LESP que en adultos con LES.

Síntomas constitucionales

Los pacientes finalmente diagnosticados con LESP frecuentemente refieren síntomas constitucionales inespecíficos que incluyen fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso, alopecia y artralgias (6). Estos y otros síntomas de la inflamación generalizada difusa, incluidas la linfadenopatía y la hepatoesplenomegalia, ocurren tanto al inicio como durante los brotes de la enfermedad.

Mucocutáneo

El sello distintivo del LES es el sarpullido malar o en mariposa. La erupción se observa en el 60-85% de los niños con LES, generalmente se describe como eritematosa, elevada, no pruriginosa y sin cicatrices. La erupción a menudo se extiende sobre el puente nasal, afecta el mentón y las orejas, pero respeta los pliegues nasolabiales (1,3-5). Es fotosensible en más de un tercio de los pacientes, y la exacerbación de la erupción fotosensible con frecuencia anuncia el inicio de un brote sistémico (6,7). Por lo tanto, se recomienda el uso de protector solar con un factor de protección solar alto, así como sombreros y ropa protectora durante todo el año para todas las personas con LES.

El exantema discoide, a diferencia del LES de inicio en adultos, es una manifestación rara del LES pediátrico, que ocurre en menos del 10% de los pacientes (5). Esta erupción cicatricial ocurre con mayor frecuencia en la frente y el cuero cabelludo, y su apariencia escamosa puede confundirse con una lesión de tiña (1). Los niños y adolescentes con LES pueden desarrollar una erupción de (casi) cualquier morfología, ubicación y distribución, lo que a menudo representa un desafío diagnóstico para el médico de atención primaria. Una biopsia de piel para histología ayuda a hacer el diagnóstico correcto, aunque se deben evitar las biopsias de piel facial (1,2,6). La pérdida de cabello sin cicatrices es común, pero no específica para el LES. La alopecia se observa con mayor frecuencia como adelgazamiento de las áreas temporales del cuero cabelludo, aunque rara vez es más global y lo suficientemente grave como para requerir terapia inmunosupresora sistémica (7). Sin embargo, para el niño o adolescente afectado, incluso la caída leve del cabello puede ser angustiante.

La afectación de la mucosa oral y nasal varía desde hiperemia oral y/o nasal hasta úlceras orales indoloras del paladar duro y úlceras del tabique nasal poco profundas y, en raras ocasiones, perforación del tabique nasal (2,3). Debido tanto a la ubicación como a la naturaleza indolora de estas lesiones, el médico puede pasar por alto estos hallazgos si el grado de sospecha de LES es bajo.

Musculoesquelético

El rango de compromiso musculoesquelético incluye características que ocurren como consecuencia del LES activo y aquellas que son secundarias al tratamiento y/o enfermedad crónica (3). Las manifestaciones incluyen artralgias y artritis, necrosis avascular, fracturas por

fragilidad ósea y amplificación secundaria del dolor. La artritis ocurre en el 80% de los pacientes con LESP, y aunque la descripción típica es la de una poliartritis dolorosa, en la práctica una proporción significativa de niños con LES experimentan un dolor mínimo (6). Sin embargo, la artritis es idéntica a la JIA en muchos aspectos, con derrames y disminución del rango de movimiento de las articulaciones pequeñas y grandes y rigidez matutina significativa; la artritis es casi siempre no erosiva y no deformante. Las artralgiás también ocurren comúnmente (7). La necrosis avascular puede ocurrir en pacientes tratados con corticosteroides y puede ser idiosincrásica a la dosis del medicamento, aunque ocurre con más frecuencia en pacientes con LES que con otras enfermedades que se tratan de manera similar con corticosteroides (8). Además, la osteoporosis es frecuente, relacionada con el uso de corticoides y asociada a un mayor riesgo de fractura.

Enfermedad renal

La afectación renal ocurre en 50 a 75% de todos los pacientes con LESP, y más del 90% de los que desarrollarán enfermedad renal lo harán dentro de los primeros 2 años después del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales de la enfermedad renal varían desde proteinuria mínima y hematuria microscópica hasta proteinuria en rango nefrótico, cilindros urinarios, hipertensión grave, edema periférico e insuficiencia renal o insuficiencia renal aguda (2,4,5). El LES afecta con mayor frecuencia al glomérulo (es decir, "nefritis lúpica"), y el intersticio renal rara vez se ve afectado (7).

En un paciente con insuficiencia renal aguda, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), se debe considerar una microangiopatía trombótica. Dado que la gravedad de la nefritis a menudo no se correlaciona con la gravedad de los signos y síntomas clínicos, se debe realizar una biopsia renal ante cualquier sospecha de glomerulonefritis, incluida la proteinuria leve persistente (8). El diagnóstico histológico utilizando una clasificación estandarizada guía el tratamiento y ayuda a determinar el pronóstico general.

La clasificación de la glomerulonefritis en el LES varía de Clase I (mesangial mínima) a Clase VI (nefritis lúpica esclerosante avanzada) y contiene descripciones de la afectación mesangial, el grado de afectación renal (focal versus difusa) y el grado de afectación de los glomérulos afectados. (segmentario versus global) (9). En general, la nefritis de Clase I (mesangial mínima) y Clase II (proliferativa mesangial) son lesiones leves y, a menudo, requieren poco o ningún tratamiento inmunosupresor, ya que su evolución natural es favorable.

Compromiso neuropsiquiátrico

El LES puede afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico, con 19 síndromes distintos de lupus neuropsiquiátrico (NPSLE) descrito. Hasta el 65 % de los pacientes con LESP desarrollan NPSLE en cualquier momento durante el curso de la enfermedad, y hasta el 85 % de estos pacientes desarrollarán NPSLE dentro de los primeros 2 años desde el diagnóstico (2).

Cefalea

Entre el 50 y el 95 % de los pacientes presentan síntomas que van desde leves dolores de cabeza intermitentes de tipo tensional hasta dolores de cabeza intensos y debilitantes diarios que requieren analgésicos recetados. El dolor de cabeza por sí solo puede ser una manifestación de LES activo, una indicación de aumento de la presión intracraneal o de una patología intracraneal como la trombosis de la vena sinusal, especialmente en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos (7). La aparición de una nueva cefalea intensa es una señal de alerta en un paciente con LES y requiere una evaluación inmediata (8).

Desorden de ánimo

El afecto depresivo puede ser una reacción normal y apropiada para un adolescente que se enfrenta a una enfermedad crónica y, por lo tanto, la atribución de la depresión al LES a menudo es un desafío y requiere el aporte de colegas de psiquiatría. La depresión mayor no es tan frecuente y ocurre en menos del 10 al 20% de los pacientes (9).

Disfunción cognitiva

El deterioro de la cognición puede manifestarse por un rendimiento escolar decreciente y dificultades sutiles con la memoria de trabajo y las tareas de concentración. La disfunción cognitiva se diagnostica con pruebas neuropsicológicas tradicionales y se ha observado en más de un tercio de los pacientes con asintomáticos (10).

Psicosis

Más del 10% de todos los pacientes experimentan alucinaciones, predominantemente visuales, pero también auditivas. Las distorsiones visuales también son comunes, y los niños informan que el reloj o la luz están distorsionados, o que las palabras en la página están “saltando” (1,4,5). La psicosis se diferencia de la enfermedad psiquiátrica primaria en que los pacientes con LES conservan la percepción; sin embargo, se recomienda la evaluación por parte de un psiquiatra para ayudar con el diagnóstico. La psicosis es frecuentemente concomitante con disfunción cognitiva y estado confusional agudo (8). Aunque las investigaciones, incluida la resonancia magnética, a menudo son normales, se recomienda un tratamiento agresivo y, con frecuencia, conduce a la resolución completa de los síntomas.

Convulsiones

Las convulsiones rara vez se observan como un evento aislado, sino que con frecuencia se observan de forma concomitante con otros síndromes NPSLE. Cuando ocurren, las convulsiones suelen ser más generalizadas que focales (8). Las convulsiones también pueden ocurrir en pacientes con infecciones del SNC, hipertensión severa y en pacientes que tienen una complicación reconocida recientemente conocida como síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) (9,10).

Características hematológicas

Las citopenias son comunes en el LESP, presentando más del 50% de los pacientes una disminución en al menos una línea celular. La leucopenia leve (recuento de glóbulos blancos de 3.000 a 4.000/mm³) es la manifestación hematológica más frecuente y suele deberse a linfopenia (<1.500 células/mm³), y con menor frecuencia neutropenia. Si bien la linfopenia persistente puede ser una característica de la enfermedad activa, la neutropenia es más frecuentemente el resultado del tratamiento (ej: durante el tratamiento con ciclofosfamida) (7). La anemia puede adoptar cualquier forma: la anemia de una enfermedad crónica que es normocítica y normocrómica, la anemia por deficiencia de hierro o la anemia hemolítica positiva de Coombs (9). Además, se deben considerar las hemoglobinopatías coexistentes, como la anemia de células falciformes y el rasgo de talasemia.

El estudio incluye estudios de hierro, electroforesis de hemoglobina según los índices de los pacientes y otros marcadores de hemólisis (recuento de reticulocitos, haptoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH)). Anemia hemolítica, que ocurre en 10

-15%, rara vez es lo suficientemente grave como para requerir una transfusión. La trombocitopenia observada en pacientes pediátricos abarca el espectro de leve (<150 000) a

profunda (<10 000). Sin embargo, en ausencia de sangrado excesivo y/o hematomas, se requiere poco tratamiento para pacientes con un recuento estable de plaquetas $\geq 20\ 000$ (10).

Compromiso gastrointestinal

El dolor y las molestias abdominales son manifestaciones frecuentes, aunque no bien caracterizadas, del LES. La vasculitis de los vasos abdominales, con o sin perforación intestinal, es rara. Una peritonitis estéril ocurre en menos del 10% de los pacientes, lo que provoca dolor abdominal y ascitis, y es similar a la pleuritis y la pericarditis (serositis) (5,8). La pancreatitis es otra manifestación bien documentada, aunque infrecuente de la enfermedad. Más a menudo, el dolor abdominal es un efecto adverso de los medicamentos recetados, incluidos los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (9).

Características cardiopulmonares

La serositis, a saber, pericarditis y/o pleuritis, se produce en hasta el 30% de los pacientes con LESP. Los síntomas de la pleuritis incluyen dificultad para respirar y dolor torácico pleurítico, mientras que la pericarditis se presenta con taquicardia, dolor torácico precordial o retroesternal e incapacidad para permanecer acostado. La pericarditis o la pleuritis pueden presentarse con o sin fiebre asociada (10).

Un proceso inflamatorio, la serositis es una de las pocas manifestaciones de LES que se asocia con una proteína c reactiva (PCR) significativamente elevada y esta prueba de laboratorio puede ser una pista útil (1). Aunque se observan grandes derrames pleurales y pericárdicos en la radiografía de tórax o el ecocardiograma, un brote de serositis puede presentarse solo con dolor, análisis de sangre indicativos de actividad de la enfermedad y aumento de la PCR ante hallazgos mínimos en las investigaciones radiográficas. Otras manifestaciones cardiopulmonares más raras del LES incluyen miocarditis, endocarditis no infecciosa (Libman-Sacks), neumonitis intersticial, hemorragia pulmonar e hipertensión pulmonar. Estos son con frecuencia graves y pueden ser complicaciones potencialmente mortales que requieren un tratamiento rápido y agresivo (3,5,8).

Manifestaciones Vasculares

Aunque generalmente no se considera que el LES sea una "vasculitis" activa, es posible la inflamación y/o la trombosis de casi cualquier vaso. La vasculitis cutánea puede manifestarse como pequeños nódulos dolorosos en los dedos o púrpura palpable (vasculitis leucocitoclástica) de las extremidades inferiores, mientras que la vasculitis retiniana ("manchas algodinosas") y la vasculitis de vasos pequeños del SNC son raras pero reconocidas (9,10). Aunque a menudo se agrupan bajo el término "vasculitis", ni la livedo reticularis ni el fenómeno de Raynaud se deben a la inflamación dentro de la pared de un vaso, sino que son el resultado de un vasoespasmo que es común en el LES.

Finalmente, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) es una manifestación poco frecuente pero potencialmente mortal del LES. La PTT es una microangiopatía trombótica que se diagnostica tras la observación de la tríada de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y afectación del SNC, muy similar al síndrome urémico hemolítico atípico (SUH) (1,4,5,9). El tratamiento incluye plasmaféresis e inmunosupresión significativa con corticosteroides y un agente de segunda línea.

Laboratorio

En presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos, las pruebas de laboratorio pueden apoyar y confirmar el diagnóstico de LES. Un sello distintivo del LES es la producción de múltiples

autoanticuerpos. El autoanticuerpo más común es el anticuerpo antinuclear (ANA), presente en más del 95% de los pacientes con LESP. En presencia de un ANA, es apropiado buscar autoanticuerpos específicos, incluido el ADN de doble cadena (dsDNA) y los antígenos nucleares extraíbles (ENA), reconociendo que los autoanticuerpos particulares se correlacionan con ciertas características de la enfermedad (3).

La prueba para ANA tiene una alta sensibilidad (>95%), pero su especificidad para SLE es tan baja como 36%. Además, hasta el 10 % de los niños "sanos" demostrarán un ANA positivo. En esta patología, los anticuerpos anti-dsDNA tienen una alta especificidad. Los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm, que no deben confundirse con los anticuerpos anti-músculo liso indicativos de hepatitis autoinmune) tienen la mayor especificidad, pero baja sensibilidad para el LES (4,5). Tanto los anticuerpos anti-ds-DNA como los anti-Sm se asocian con compromiso renal, y los anticuerpos anti-Sm pueden estar asociados con una enfermedad más grave. Otros autoanticuerpos observados en el LESP incluyen anticuerpos anti-proteína ribonuclear (anti-RNP), anti-Ro (también conocido como anti-SSA) y anti-La (o anti-SSB) (8,9,10).

Los hijos de mujeres con anticuerpos anti-Ro corren el riesgo de contraer lupus eritematoso neonatal (LEN). Este puede conducir a un bloqueo cardíaco congénito en estos recién nacidos, por lo tanto, otras características de apoyo para LES incluyen hipocomplementemia (particularmente C3 y C4 que son fácilmente comprobables), citopenia de una o más líneas celulares y una proteína C reactiva (PCR) normal. Curiosamente, la PCR a menudo es normal o solo está mínimamente elevada durante un brote de SLE, excepto cuando el brote es de serositis o en presencia de una infección concurrente o síndrome de activación de macrófagos (3). Las enzimas hepáticas elevadas pueden indicar hígado graso (secundario a los corticosteroides), una reacción adversa a un medicamento o LES activo (5,8,10).

Las causas menos comunes incluirían un proceso trombótico intrahepático o transaminasas elevadas como reflejo de la inflamación muscular. Las pruebas de hematología y bioquímica de rutina se utilizan para controlar el estado de la enfermedad en busca de brotes y remisiones, los efectos secundarios de los medicamentos y los efectos de las enfermedades crónicas y la inflamación. Se debe realizar un análisis de orina con regularidad para detectar proteinuria, hematuria y para examinar si hay cilindros, mientras que se requieren proporciones de proteína en orina a creatinina (recolección puntual o de 24 horas) para monitorear la respuesta al tratamiento de la nefritis lúpica (10).

DISCUSIÓN

Hay datos limitados sobre la incidencia y la prevalencia precisas del LES en los niños, en parte porque las definiciones de edad para el "inicio en la infancia" varían. Un estudio estadounidense estimó una prevalencia de 9,73 por 100 000 niños, con una tasa de incidencia de 2,22 casos/100 000/año. Los niños no blancos muestran una mayor prevalencia de la enfermedad (1,5-7).

Los niños no caucásicos también tienen tasas más altas de afectación renal y una edad de inicio más temprana. Los niños afroamericanos e hispanos con LESP tienen tasas más altas de enfermedad renal en etapa terminal y de muerte, según una encuesta de datos de ingresos hospitalarios en EE. UU (8). Un gran estudio de cohorte canadiense de pacientes seguidos a lo largo del tiempo también encontró que los niños afrocaribeños tenían un mayor daño

temprano de la enfermedad y una mayor trayectoria de acumulación de daño (9). Estos resultados son muy similares a las asociaciones demográficas descritas en adultos con LES.

En contraste con las similitudes en los patrones raciales y étnicos, el predominio del sexo femenino es menos significativo en los niños en comparación con los adultos (2,4). Se ha encontrado en múltiples estudios que el LES afecta de manera desproporcionada a las mujeres en una proporción de 9 a 1, especialmente entre pacientes en edad fértil máxima. Este patrón es una fuerte evidencia de la importancia de un papel hormonal en la patogénesis del LES. En los niños, las proporciones estimadas de mujeres:hombres oscilan entre 3,6 y 5,3 a 1 (10).

El predominio del sexo se vuelve cada vez menos pronunciado a una edad más temprana de inicio, y los niños con desarrollo prepuberal de LES esencialmente no muestran sesgo sexual (6). Presuntamente, con la influencia hormonal eliminada, los pacientes con LESP representan una oportunidad única para estudiar las contribuciones genéticas a la patogénesis del lupus.

Las lesiones de clase III (proliferativa focal) y clase IV (proliferativa difusa) son las lesiones más frecuentes y graves, con más del 80 % de las biopsias realizadas en el Hospital for Sick Children que demuestran una de estas lesiones. Los pacientes con estas lesiones proliferativas tienen el mayor riesgo de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y, por lo tanto, se tratan con inmunosupresión agresiva en un intento de evitar este resultado (10).

En cambio, la Clase V (nefritis lúpica membranosa), cuando se presenta como lesión exclusiva, rara vez conduce a la ESRD, por lo que generalmente no se trata con el mismo grado de inmunosupresión que la Clase III o IV. Sin embargo, las lesiones de clase V se observan con frecuencia junto con otras lesiones (generalmente de clase III o IV) y, en este caso, la presencia de la lesión proliferativa dirige la terapia (8-10). Cualquier paciente con SLE debe tener mediciones periódicas de la presión arterial, creatinina sérica y análisis de orina para proteinuria, hematuria y evidencia de cilindros urinarios.

Con el uso de un régimen de tratamiento agresivo, la incidencia de ESRD es más baja que en décadas pasadas, pero aún permanece entre 10 y 20 % a los 10 años del diagnóstico. Los pacientes que desarrollan ESRD requieren diálisis y pueden someterse a un trasplante renal cuando hay un órgano de donante disponible siempre que su enfermedad esté estable en el momento del trasplante (7). Si bien un estudio reciente señaló que un tercio de los pacientes con LESP con ESRD recibieron un trasplante dentro de los 5 años, otro 22 % murió en ese mismo período de tiempo. Además, existe el riesgo de recurrencia de la nefritis en el riñón injertado. En general, la enfermedad renal sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, con la posibilidad de brotes de la enfermedad incluso después de años de remisión. A diferencia de la enfermedad del sistema nervioso central, rara vez se observa afectación del sistema nervioso periférico en el LESP. Cualquier paciente que presente síntomas neurológicos nuevos merece consideración para un estudio diagnóstico completo. Esto puede incluir una punción lumbar, imágenes por resonancia magnética (RM) con angiografía por RM y venografía, electroencefalograma (EEG) y evaluaciones de psiquiatría, psicología y neurología, según corresponda (1,4,9). Antes de atribuirlo al LES, en esta población predominantemente adolescente se deben considerar otras etiologías, en particular la infección en el huésped inmunocomprometido, la prescripción inapropiada o el uso de drogas ilícitas y la enfermedad psiquiátrica primaria de nueva aparición. Además, los pacientes rara vez presentan características aisladas de un síndrome y, en cambio, uno puede pensar en NPSLE como una serie de síntomas superpuestos.

El tratamiento del NPSLE depende de la presentación clínica, con psicosis y estado confusional agudo que requieren los inmunosupresores más agresivos, mientras que otros síndromes NPSLE requieren terapias dirigidas a las manifestaciones observadas (10).

Los riesgos de hemorragia (intracraneal, intraperitoneal) son similares en la trombocitopenia relacionada con el LES que en la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), por lo que el tratamiento generalmente se reserva para la trombocitopenia sintomática o grave, y para los pacientes con antecedentes de trombocitopenia grave que demuestran una caída aguda (es decir, aumento) de su recuento de plaquetas. Los niños y adolescentes con PTI crónica deben ser evaluados para detectar la presencia de anticuerpos antinucleares, ya que tienen un alto riesgo de desarrollar LES.

Los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina) están presentes en el 40% de los pacientes con LESP y en general se asocian a hipercoagulabilidad (5). Sin embargo, menos de la mitad de estos pacientes manifestarán un evento trombotico o tromboembólico. Los eventos más comunes son la trombosis venosa profunda, la trombosis de las venas cerebrales y la embolia pulmonar. Los eventos arteriales, incluido el accidente cerebrovascular, son menos frecuentes (8,9).

Como existe una asociación entre el LESP y la enfermedad celíaca, los pacientes con dolor abdominal persistente, diarrea y/o pérdida de peso deben realizarse las pruebas correspondientes. Las pruebas de enzimas hepáticas elevadas ocurren en hasta el 25% de los pacientes y pueden deberse a un efecto secundario de un medicamento, LES activo, infiltración grasa, trombosis o infección (9). Se debe considerar la realización de pruebas de anticuerpos anti-microsomal hígado-riñón (anti-LKM) y anti-músculo liso, ya que esto puede indicar una hepatitis autoinmune primaria que requeriría un tratamiento adecuado (10).

CONCLUSIONES

El lupus eritematoso sistémico pediátrico es una enfermedad autoinmune de por vida que puede ser difícil de diagnosticar debido a su compromiso multisistémico y la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas. Sigue un curso de la enfermedad más agresivo que el LES en adultos, con una mayor actividad de la enfermedad en la presentación y con el tiempo y, en consecuencia, conduce a una mayor morbilidad y mortalidad. Además, los niños con Lupus tienen que lidiar con esta enfermedad impredecible con recaídas y remisiones durante la pubertad, un momento de la vida que ya es un desafío cuando la apariencia física es importante, la autoestima y la identidad aún no se han desarrollado, y la sobreestimación de las habilidades personales con respecto a la toma de decisiones y responsabilidad por su enfermedad son frecuentes.

El reconocimiento de estos problemas específicos de la enfermedad es clave para el manejo óptimo de los niños. Los estudios de resultados a largo plazo del LESP son limitados, pero se están realizando nuevos estudios para examinar cohortes de pacientes basadas en la población que han llegado a la edad adulta. Los resultados de estos estudios determinarán mejor el resultado a largo plazo y pueden formar la base de un enfoque de manejo y tratamiento más personalizado para niños y adolescentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018 May;196:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045. PMID: 29703361.
2. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, Leblanc T, Prieur AM, Salomon R, Bodemer C, Lévy M; Group française d'étude du lupus érythémateux disséminé de l'enfant. Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pediatr*. 2003 Feb;10(2):147-57. French. doi: 10.1016/s0929-693x(03)00313-0. PMID: 12829358.
3. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013 Aug 21;15(4):218. doi: 10.1186/ar4256. PMID: 23998441; PMCID: PMC3978647.
4. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Sep;12(9):907-10. doi: 10.1080/1744666X.2016.1195685. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27249622.
5. Sallmann S, Fiebig B, Hedrich CM, Heubner G, Gahr M. Systemischer Lupus erythematosus im Kindes- und Jugendalter [Systemic lupus erythematosus in children and adolescents]. *Z Rheumatol*. 2006 Nov;65(7):576-8, 580-2, 584-5. German. doi: 10.1007/s00393-006-0115-7. PMID: 17072573.
6. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):577-87. doi: 10.1097/01.bor.0000137852.42270.0f. PMID: 15314498.
7. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007. PMID: 22560574; PMCID: PMC3348509.
8. Guzman M, Hui-Yuen JS. Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: Focus on Belimumab. *Drug Des Devel Ther*. 2020 Jun 25;14:2503-2513. doi: 10.2147/DDDT.S216193. PMID: 32612353; PMCID: PMC7323799.
9. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev*. 2012 Feb;33(2):62-73; quiz 74. doi: 10.1542/pir.33-2-62. PMID: 22301032.
10. Nazri SKSM, Wong KK, Hamid WZWA. Pediatric systemic lupus erythematosus. Retrospective analysis of clinico-laboratory parameters and their association with Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index score. *Saudi Med J*. 2018 Jun;39(6):627-631. doi: 10.15537/smj.2018.6.22112. PMID: 29915860; PMCID: PMC6146216.