

Lupus eritematoso sistémico en una población pediátrica hospitalaria Presentación clínica, diagnóstico, manejo y sobrevida

Systemic lupus erythematosus in a pediatric hospital population Clinical presentation, diagnosis, management and survival

Gianina Gisella Gianni Brítez¹, Cynthia Vega², Mirta Mesquita³

¹Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”, San Lorenzo, Paraguay.

²Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”, Servicio de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

³Hospital General Pediátrico “Niños de Acosta Ñu”, Departamento de Docencia e investigación. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, que tiene una evolución más severa cuando se inicia en la niñez. **Objetivo:** describir las manifestaciones clínicas, laboratoriales, tratamiento y sobrevida de los pacientes pediátricos con LES, en seguimiento en el Servicio de Reumatología Pediátrica de un hospital. **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo de seguimiento de una cohorte, retrospectivo, que incluye a una población pediátrica con Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil (LES) en seguimiento en el hospital, en el periodo de enero del 2019 a diciembre del 2020. Variables estudiadas fueron demográficas, tiempo de evolución hasta el diagnóstico, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico, complicaciones, tratamiento y sobrevida. Los datos fueron analizados con SPSS, utilizando estadísticas descriptivas. La sobrevida se determinó por la curva de Kaplan Maier. El comité de ética institucional aprobó el protocolo. **Resultados:** Cumplieron con los criterios de inclusión 52 pacientes, el 85,5% tenía más de 12 años, el 78,8% se sexo femenino, mediana de tiempo de evolución hasta el diagnóstico de 2,3 meses. Predomino manifestaciones generales 78,8% y alteraciones hematológicas y renales se presentaron en 76,5% y 51,9% respectivamente. El 92% tenía Anticuerpos antinucleares positivo. El 25% ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos. La supervivencia fue de 65 meses con un IC

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease, which has a more severe course when it begins in childhood. **Objective:** to describe the clinical and laboratory manifestations, treatment and survival of pediatric patients with SLE, under follow-up in the Pediatric Rheumatology Service of a hospital. **Materials and methods:** This was a retrospective, observational, descriptive and follow-up study of a cohort, which included a pediatric population with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus (JSLE) in hospital follow-up, from January 2019 to December 2020. Variables studied were demographics, time of evolution until diagnosis, clinical manifestations, diagnostic methods, complications, treatment and survival. The data was analyzed with SPSS, using descriptive statistics. Survival was determined by the Kaplan Maier curve. The institutional ethics committee approved the protocol. **Results:** 52 patients met the inclusion criteria, 85.5% were over 12 years old, 78.8% were female, median time to diagnosis from presentation was 2.3 months. General manifestations were predominant in 78.8% and hematological and renal alterations were present in 76.5% and 51.9% respectively. 92% had positive antinuclear antibodies. 25% were admitted to the pediatric intensive care unit. Survival was 65 months with a 95% CI of 59.9-71.5. **Conclusions:** The predominant age group was older

Correspondencia: Mirta Mesquita **Correo:** mirtanmr@gmail.com

Conflicto de interés: Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: El trabajo no recibió financiación externa.

Recibido: 29/06/2022 **Aceptado:** 29/07/2022

Doi: <https://doi.org/10.31698/ped.49022022007>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

95% 59,9-71,5. **Conclusiones:** El grupo etario predominante fueron mayores de 12 años, con gran predominio de niñas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las constitucionales, hematológicas y musculoesqueléticas. El 51,9% presentó alteraciones renales. Casi todos los pacientes presentaron ANA positivo. Todos recibieron terapia inmunosupresora. La supervivencia fue de 65 meses. (IC 95% 59,5–71,5)

Palabras claves: Lupus eritematoso sistémico, pediatría, supervivencia, clínica, evolución.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico juvenil (LES) es una enfermedad multisistémica autoinmune, cuya severidad depende de los órganos afectados, principalmente los riñones y los trastornos neuropsiquiátricos⁽¹⁾. La prevalencia en la población pediátrica es de 3,3 a 8,8 por 100.000 niños⁽²⁾. Las formas clínicas de presentación difieren en la población asiática y americana comparada con la caucásica en la presentación mucocutánea y en el tipo de autoanticuerpos, con antifosfolípido e hipocomplementemia más frecuente en la asiática⁽³⁾.

El curso del LES de inicio en la edad pediátrica tiene una evolución más severa con afectación temprana de varios órganos, comparado con la población adulta y representa entre el 20 y el 30% de todas las formas de LES⁽²⁾. La edad de inicio de la enfermedad también tiene un impacto tanto en la forma clínica de presentación como en la evolución. Pacientes con inicio de síntomas antes de los 5 años presentan formas clínicas atípicas y de curso clínico más severo que los pacientes de mayor edad⁽⁴⁾. Aunque no se conoce completamente la fisiopatología del LES en la población pediátrica, es posible que factores genéticos e epigenéticos estén implicados, más frecuentemente que en la población adulta^(5,6).

La sobrevida del LES tanto en adultos como en niños de países desarrollados se ha ido incrementando desde la década del 1950 a 1990 y del 1960 a 1970 respectivamente, luego se mantuvo estable. En países menos desarrollados el incremento de la sobrevida se dio en años posteriores y con las

than 12 years, with a greater predominance of girls. The most frequent clinical manifestations were constitutional, hematological and musculoskeletal. 51.9% presented renal alterations. Almost all patients were ANA positive. All received immunosuppressive therapy. Survival was 65 months. (95% CI 59.5–71.5).

Keywords: Systemic lupus erythematosus, pediatrics, survival, clinic, clinical presentation.

mismas características. La mayor sobrevida se asoció al mayor conocimiento de las causas prevenibles de complicaciones y muerte^(7,8).

El objetivo del presente estudio fue describir las manifestaciones clínicas, laboratoriales, tratamiento y sobrevida de los pacientes pediátricos con LES, en seguimiento en el Servicio de Reumatología Pediátrica de un hospital.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño, población y lugar del estudio

Estudio observacional descriptivo de seguimiento de una cohorte, retrospectivo, con componente analítico. Por muestreo de casos consecutivos fueron incluidos en el estudio pacientes de 5 a 19 años con diagnóstico de LES, que se encontraban en seguimiento en el servicio de Reumatología Pediátrica del Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu en el periodo de enero del 2019 a diciembre del 2020.

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes y por medio de entrevista telefónica con los padres, con el objetivo de corroborar algunos datos inconsistentes. Fueron excluidas las fichas incompletas y las de aquellos pacientes en los que no fue posible la comunicación con los padres o encargados.

Las variables estudiadas fueron datos demográficos, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el

diagnóstico, manifestaciones clínicas, órganos y sistemas afectados, estudios laboratoriales, complicaciones, ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP), tipos de tratamiento, estado del paciente en el periodo de estudio, frecuencia de fallecidos y sobrevida.

Análisis de los datos y aspectos éticos.

Los datos fueron analizados con el SPSS v21 utilizando estadísticas descriptivas. Para la sobrevida general y por grupo etario se utilizó la curva de Kaplan Maier y el Log Rank. Se consideró un error alfa inferior al 5%.

El protocolo de estudio de estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución con consentimiento informado de los padres, solicitado durante el contacto telefónico.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 64 pacientes con LES estaban registrados. De 64 pacientes con LES, 52 llenaron los criterios de inclusión. Fueron excluidos 12 pacientes por tener fichas incompletas e imposibilidad de comunicación con los padres o encargados. El 86,5% (45/52) tenían entre 13 y 19 años, el 80,8% (42/52) fueron del sexo femenino y el 48,1 % (25/52) procedían del Departamento Central. El tiempo de evolución de la enfermedad tuvo una mediana de 2,3 meses (RIC 0,25 -15) Después de las manifestaciones clínicas generales como fiebre, astenia y anorexia, las alteraciones hematológicas fueron las más frecuentes (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos, tiempo de evolución y manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con LES. N=52

Grupo etario	n	%
Menores de 5 años	1	1,9
6 a 12 años	6	11,5
> 12	45	85,5
Genero		
Femenino	42	80,7
Masculino	10	19,3
Procedencia		
Departamento Central	27	51,9
Otros departamentos	25	48,1
Manifestaciones clínicas		
S. Generales ^a	41	78,8
Hematológicas	40	76,5
Musculoesqueléticas	39	75
Renales	27	51,9
Mucocutáneas	24	46,2
Gastro hepática	16	30,8
Poliserositis	16	30,8
Cardiacas	16	30,8
Neurológicas	11	21,2
Respiratorias	9	17,3
Oculares	8	15,4
Tiempo de evolución hasta el diagnóstico		
Mediana RIC	2,3 (0,25 - 15)	

^a = Fiebre , astenia, anorexia, mialgias

Entre los hallazgos laboratoriales obtenidos al momento del diagnóstico de la enfermedad, la anemia se presentó en el 76,9% (40/52). En la tabla 2 se exponen los hallazgos de laboratorio positivos al momento del diagnóstico de la enfermedad. Los

anticuerpos marcadores más utilizados en el LES se encuentra, los anticuerpos antinucleares (ANA) y el anti DNA. En la tabla 3 se representan los resultados de los pacientes incluidos en la serie.

Tabla 2. Laboratorios alterados al momento del diagnóstico. N=52

	n	%
Anemia	40	76,5
Eritrosedimentación prolongada	39	75
Proteína C reactiva	24	46,2
Leucopenia	14	26,9
LDH aumentada	12	23,1
Proteinuria	11	21,2
Hepatograma alterada	10	19,2
Trombocitopenia	8	15,4
Coombs directo positivo	3	5,8
VDRL reactivo	3	5,8

Tabla 3. Anticuerpos positivos al momento del diagnóstico N: 52

	n	%
ANA	48	92,3
Anti-DNA	45	86,5
AntiRNP	7	13,5
Anti-SM	4	7,7
Anti La	2	3,8
Anticuerpos Antifosfolípidos	2	3,8
Anti Ro	1	1,9

El tratamiento utilizado con más frecuencia fueron los corticoides (metilprednisolona, prednisona) en 98,1%, seguido por la Hidroxicloroquina en 78,8% (41/52). Estos fármacos fueron utilizados en forma

combinada, dependiendo de la fase de la enfermedad y del tipo de manifestaciones clínicas presentadas. Se detallan en orden de frecuencia en la Tabla 4.

Tabla 4. Fármacos utilizados en el tratamiento.

	n	%
Corticoides	51	98,1
Hidroxicloroquina	41	78,1
Metotrexato	14	26,9
Micofenolato Mofetilo	12	23,1
Ciclofosfamida	12	23,1
Azatioprina	7	13,5
Recambio plasmático	4	7,7
Inmunoglobulina IV	4	7,7
Rituximab	2	3,8

El 28,8% de los pacientes presentó complicaciones infecciosas y el 25% ingresó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) para terapia de reemplazo renal.

En la evolución, 3,8% (2/52) de los pacientes fallecieron. La probabilidad de supervivencia

utilizando el modelo Kaplan Maier, tuvo una mediana de 65 meses con un (IC 95% 59,9-71,5.) Figura 1.

Se comparó la curva de supervivencia de acuerdo al grupo etario. El 100% de los pacientes fallecidos tenía entre 13 y 19 años, con un Log Rank de 0,783. Figura 2.

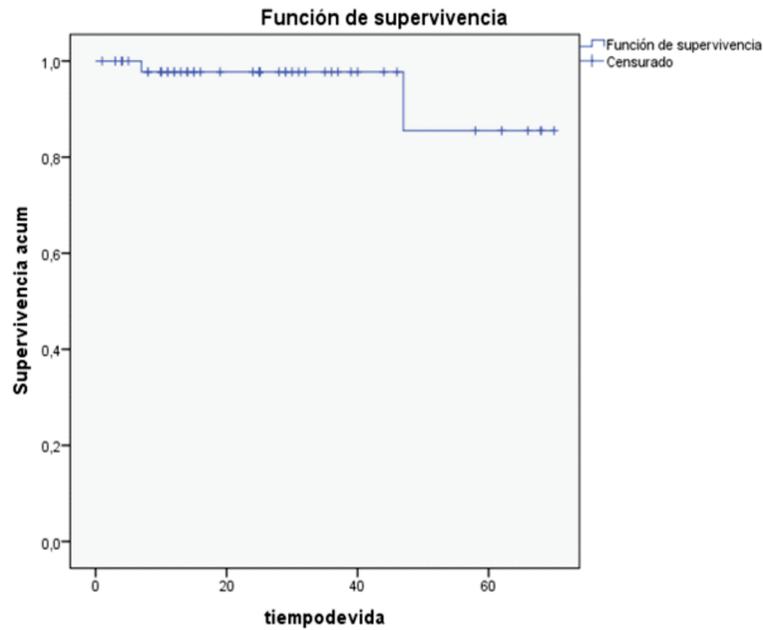


Figura 1. Curva de Kaplan Maier de supervivencia de los pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico.

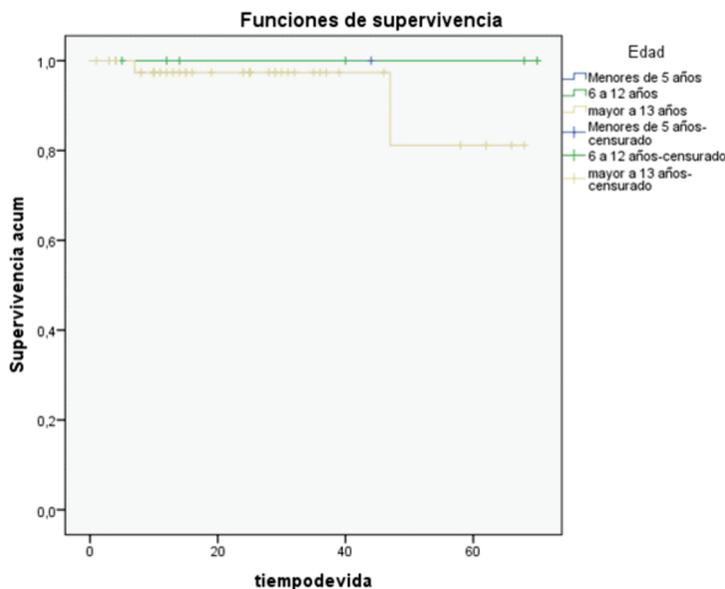


Figura 2. Curva de Kaplan Maier de sobrevida de los pacientes pediátricos en función al grupo etario con Lupus Eritematoso Sistémico.

DISCUSIÓN

En el presente estudio de serie de casos de LES, la mayoría eran de sexo femenino, acorde con la literatura⁽⁹⁾. Las enfermedades inmunológicas en general y el LES en particular son más frecuentes en mujeres, mientras que la severidad es mayor en pacientes masculinos. Esta diferencia posiblemente se basa en variaciones de genes componentes del C4, que hace más susceptible a las mujeres al LES y al síndrome de Sjögren y a los varones a la esquizofrenia⁽¹⁰⁾.

El 20% de los casos de LES se presentan en la edad pediátrica, la mayoría en la edad puberal entre los 10-11 años, y es poco frecuente antes de los 2 años. En la serie de casos presentada más del 80% de las pacientes tenían más de 12 años al inicio de la enfermedad. Algunos autores han encontrado diferencias en la distribución del género en función de la edad de inicio. Así en la pubertad y adolescencia el sexo femenino es 5 veces más frecuente con respecto a pacientes prepuberales. Esta diferencia lo atribuyen al rol que podría tener las hormonas sexuales en el inicio de la enfermedad⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el LES en niños son por lo general inespecíficas o síntomas constitucionales como fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso y linfadenopatías. Pueden estas manifestaciones ir acompañadas de manifestaciones más específicas como el eritema malar (en ala de mariposa), artralgias y artritis⁽¹²⁾. La gran mayoría de los pacientes aquí reportados, presentaron inicialmente manifestaciones constitucionales como la astenia, anorexia y pérdida de peso, seguida de las manifestaciones hematológicas donde lo más frecuente fue la anemia, y manifestaciones musculoesqueléticas donde predominó las artralgias y artritis en concordancia con otros estudios, siendo las pequeñas articulaciones las más afectadas. Estos pacientes pueden presentarse además con síndrome de activación de macrófagos y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos que pueden llevar a eventos trombóticos⁽¹³⁾.

La nefritis lúpica es un predictor de sobrevida. En el presente estudio la mitad de los pacientes presentó alteraciones renales, ligeramente mayor al 40%

encontrado en un estudio en la población pediátrica⁽¹⁴⁾. En esta serie se encontraron otras manifestaciones y afectaciones, tales como gastro hepáticas, poliserositis, cardíacas, neurológicas, respiratorias y oculares, en porcentajes similares a lo reportados en otro estudio de LES⁽¹²⁾.

El laboratorio es una herramienta útil no solo para el diagnóstico en la fase inicial, sino también para el seguimiento y la detección de las exacerbaciones de la enfermedad. Dentro de los autoanticuerpos el ANA se encuentra al inicio en casi todos los pacientes pediátricos con LES, y reportada en este estudio en más del 90% de los pacientes. Aunque puede detectarse ANA en pacientes con otras enfermedades inmunológicas, un título elevado se asocia al diagnóstico de LES⁽¹⁵⁾. El anticuerpo doble cadena anti-DNA es muy específico de LES⁽¹⁶⁾, en el presente trabajo fue el segundo anticuerpo más frecuentemente detectado. Con menor frecuencia se han detectado otros anticuerpos, como el AntiLA, SM y Ro en concordancia con la literatura⁽¹⁷⁾.

En relación con el tratamiento, la casi totalidad de los pacientes de la serie, recibieron tratamiento inmunosupresor, corticoides con hidroxicloroquina o metotrexato. Estos siguen siendo el pilar del tratamiento del LES⁽¹⁸⁾. Con menor frecuencia se han utilizado otros inmunosupresores y en 2 pacientes se utilizó terapia con anticuerpos monoclonales (AntiCD20). La terapia utilizada conlleva el riesgo de efectos adversos tales como cataratas, glaucoma, osteoporosis prematura, disminución del crecimiento. Por otro lado, suprimir la inmunidad predispone a los pacientes a infecciones^(19,18). En el presente estudio, más de un cuarto de los pacientes presentó infecciones graves y requirió ingreso a la UCIP. La sobrevida en este grupo en poco más de 5 años fue del 96%.

El LES, aunque no es frecuente en la población pediátrica, es una enfermedad crónica, cuyo tratamiento conlleva efectos adversos que afectan la calidad de vida de los pacientes y sin un tratamiento adecuado la esperanza de vida disminuye, considerando que es un predictor de mortalidad en adulto⁽²⁰⁾. La supervivencia encontrada en este estudio, mostró buena curva y sin diferencias en el grupo etario. La mortalidad fue inferior a la

reportada en un estudio que incluyó 120 pacientes pediátricos con LES, cuya mortalidad fue del 10%⁽²¹⁾. Esta diferencia puede deberse al azar por la diferencia en el tamaño de la población.

El presente estudio tiene las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, que fue minimizado por el método de comunicación telefónica con los padres de los pacientes lo que permitió, corroborar datos de la historia clínica. Todos los pacientes se encontraban en seguimiento en el hospital.

CONCLUSIONES

En esta serie de casos de LES en una población pediátrica, el grupo etario predominante fueron los adolescentes mayores de 12 años, con gran predominio de niñas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las constitucionales (fiebre, astenia, anorexia). La anemia predominó en cuanto a manifestaciones hematológicas, y las artralgias y artritis en el aspecto musculoesquelético. El 51,9% presentó alteraciones renales y de estos un 21%

presento proteinuria. Casi todos los pacientes presentaron ANA elevado. Todos recibieron terapia inmunosupresora. La supervivencia fue de 65 meses (IC 95%59,5 – 71,5) con una mortalidad del 3,8%.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Gianina Gianni Brítez

Elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos, análisis de los datos, redacción del manuscrito, aprobación de la versión final.

Cynthia Vega

Supervisión del protocolo de investigación, recolección de datos, redacción del protocolo de investigación, aprobación de la versión final.

Mirta Mesquita

Concepción del tema, supervisión del protocolo de investigación, análisis de los datos, redacción del manuscrito, corrección y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS

1. Levy DM, Kamphuis S. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59(2):345-64. doi: 10.1016/j.pcl.2012.03.007
2. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010; 6(9):538-46. doi: 10.1038/nrrheum.2010.121
3. Fiorot FJ, Islabão AG, Pereira RM, Terreri MT, Saad-Magalhães C, Novak G V, et al. Disease presentation of 1312 childhood-onset systemic lupus erythematosus: influence of ethnicity. *Clin Rheumatol.* 2019; 38(10):2857-63. doi: 10.1007/s10067-019-04631-0
4. Chen YM, Lin CH, Chen HH, Chang SN, Hsieh TY, Hung WT, et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: A nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatol (United Kingdom).* 2014; 53(1):180-5.
5. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) - Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017;31(4):488-504. doi: 10.1016/j.berh.2018.02.001
6. Belot A, Rice GI, Omarjee SO, Rouchon Q, Smith EMD, Moreews M, et al. Contribution of rare and predicted pathogenic gene variants to childhood-onset lupus: a large, genetic panel analysis of British and French cohorts. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2(2):e99-109. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30142-0
7. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(12):2009-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211663
8. Jongvilaikasem P, McNeil EB, Dissaneewate P, Vachvanichsanong P. Improvement of survival rates in the last decade in Thai childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol.* 2018; 16(1):1-7. doi: 10.1186/s12969-018-0274-5

9. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35(3):347-69. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004
10. Kamitaki N, Sekar A, Handsaker RE, de Rivera H, Tooley K, Morris DL, et al. Complement genes contribute sex-biased vulnerability in diverse disorders. *Nature.* 2020; 582(7813):577-81. doi: 10.1038/s41586-020-2277-x
11. 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. doi: 10.1177/0961203307080636
12. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018; 196:22-30.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.045
13. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, Ozaltin F, Cetin M, Gumruk F, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: Suggesting management strategies in children. *Lupus.* 2012; 21(8):878-84. doi: 10.1177/0961203312443721
14. Sule SD, Moodalbail DG, Burnham J, Fivush B, Furth SL. Predictors of kidney disease in a cohort of pediatric patients with lupus. *Lupus.* 2015; 24(8):862-8. doi: 10.1177/0961203315570162
15. Wichainun R, Kasitanon N, Wangkaew S, Hongsongkiat S, Sukitawut W, Louthrenoo W. Sensitivity and specificity of ANA and anti-dsDNA in the diagnosis of systemic lupus erythematosus: A comparison using control sera obtained from healthy individuals and patients with multiple medical problems. *Asian Pacific J Allergy Immunol.* 2013; 31(4):292-8. doi: 10.12932/AP0272.31.4.2013
16. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in Autoantibody Profiles and Disease Activity and Damage Scores Between Childhood- and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 42(3):271-80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.05.001
17. Wenderfer SE, Ruth NM, Brunner HI. Advances in the care of children with lupus nephritis. *Pediatr Res.* 2017;81(3):406-14. doi: 10.1038/pr.2016.247
18. Kasturi S, Sammaritano LR. Corticosteroids in Lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1):47-62. doi: 10.1016/j.rdc.2015.08.007
19. Kan H, Nagar S, Patel J, Wallace DJ, Molta C, Chang DJ. Longitudinal Treatment Patterns and Associated Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *Clin Ther.* 2016; 38(3):610-24. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.016
20. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(8):1152-9. doi: 10.1002/acr.20179
21. Tavangar-Rad F, Ziaee V, Moradinejad MH, Tahghighi F. Morbidity and mortality in Iranian children with juvenile systemic lupus erythematosus. *Iran J Pediatr.* 2014; 24(4):365-70.