

# **ACTUALIZACIÓN GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO PEDIÁTRICO- JUVENIL**

Nº Programa: 345

Autora: Inmaculada Calvo. Hospital Infantil La Fe. Valencia

Durante los últimos decenios se han efectuado numerosos avances en reumatología pediátrica, en especial en lo relativo a la clasificación, parámetros, determinación y aplicaciones terapéuticas. Los estudios multicéntricos han permitido mejorar los conocimientos en cuanto al diagnóstico y al tratamiento de las enfermedades reumáticas infantiles poco frecuentes. Junto a una estrecha colaboración entre investigadores europeos y estadounidenses, se han evaluado nuevos fármacos y estrategias terapéuticas en un elevado número de niños que presentan una reducción significativa de su calidad de vida. Son las enfermedades autoinmunes las que siguen en la actualidad planteando grandes dificultades para los reumatólogos pediátricos de todo el mundo, a pesar de ello el Lupus Eritematoso Sistémico pediátrico (LESp) ha presentado avances importantes en estos últimos años y que expondremos de una forma lo más completa posible.

## **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

### **INTRODUCCIÓN:**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica compleja que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. En los niños la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los adultos con LES (1). Pero a pesar de la similitud en las opciones diagnósticas y terapéuticas existen aspectos especiales que deben considerarse en niños y adolescentes con LES: las formas de lupus pediátrico (LESp) son más graves que la población adulta, así como aspectos psicosociales, relacionados con el deterioro en la apariencia física, al igual que el retraso de crecimiento a los que

son sometidos estos enfermos, son problemas añadidos a la enfermedad, sobre todo en el adolescente (2).

Hay que destacar, que se trata de una enfermedad multidisciplinar, que se puede manifestar de distintas formas clínicas presentación, cada paciente además del reumatólogo pediátrico, va a precisar de la participación de distintas especialidades pediátricas, desde nefrología, neurología, cardiología, oftalmología, dermatología, psiquiatría, hasta del psicólogo clínico, con el objetivo de conseguir unos beneficios para el paciente, resultados de un tratamiento y seguimiento coordinado.

### **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

El LESp representa aproximadamente entre el 15 al 20% del total de los pacientes con LES. Es más común en el sexo femenino que en el masculino, con una relación femenino:masculino de 2,3:1 a 9:1, dependiendo de estudios (3).

La incidencia en mujeres caucásicas con inicio de LES antes de los 19 años de edad es de 6 a 18,9 casos/100.000, mientras que en mujeres afroamericanas es de 20-30/100.000. El diagnóstico del LES es poco frecuente antes de los 10 años de edad y la edad promedio de presentación es 12,1 años (3,4).

Las secuelas y la mortalidad del LESp se asocian con varios factores de riesgo: la presentación del LES en edades tempranas, el sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana). La supervivencia del LESp es mayor que en épocas pasadas y la causa principal de muerte en el momento actual son las infecciones, más que la insuficiencia renal como ocurría anteriormente. Mientras que en épocas pasadas se consideraba un objetivo satisfactorio la supervivencia del 80-85% de los pacientes a lo largo de un periodo de seguimiento de 5 a 10 años, el objetivo que se plantea con los nuevos tratamientos es la obtención de una supervivencia mayor y de una incidencia menor de lesión de órganos y sistemas. (4-6).

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

#### **Manifestaciones clínicas generales**

Las características clínicas y la afectación de los diferentes órganos varían dependiendo de la edad de presentación, el sexo y la raza. En general, los niños con LES desarrollan formas más graves de la enfermedad con un curso más agresivo en comparación con los adultos con LES. La tasa de afectación de órganos en la enfermedad también es superior en los niños con LES (7).

Al inicio, el 40-90% de los niños se manifestarán con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), el 20-82% con afectación renal, el 22-74% con eritema malar, del 15-50% con fotosensibilidad, el 5-19% fenómeno de Raynaud, el 15-45% con linfadenopatías y el 15-74% con visceromegalias (8).

### **Manifestaciones cutáneas**

Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas en niños durante la evolución de la enfermedad incluyendo: eritema malar (22-74 %), úlceras orales (26-48 %), erupción vasculítica (10-52 %), fotosensibilidad (16-50 %), alopecia (7-48 %), lesiones discoides (5-15 %) y fenómeno de Raynaud (5-19%) (9).

### **Manifestaciones músculo-esqueléticas**

La artritis ocurre en más del 75 % de los pacientes pediátricos con LES (2). Habitualmente se presenta como una poliartritis simétrica, no erosiva, muy dolorosa, que afecta a articulaciones grandes y pequeñas y rara vez se asocia con cambios radiográficos.

En general, la artritis lúpica responde al tratamiento convencional. En ocasiones, la artritis puede ser la única manifestación del LES, ello conlleva inicialmente en algunos pacientes a ser diagnosticados de Artritis Idiopática Juvenil, según los criterios ILAR, posteriormente cumplen los criterios diagnósticos clínicos y serológicos de LES (2) .

Entre el 20 y el 30 % de los pacientes presentan mialgias, aunque el desarrollo de verdadera miositis es menos frecuente. Las manifestaciones musculoesqueléticas también pueden ser secundarias a efectos adversos de los diversos tratamientos utilizados. Se han descrito complicaciones

musculoesqueléticas derivadas del tratamiento como necrosis avascular, osteoporosis y retraso del crecimiento.

### **Manifestaciones hematológicas**

Entre el 39 % al 40% de los niños con LES desarrollan alteraciones hematológicas durante el transcurso de la enfermedad, uno de los criterios diagnósticos de LES del ACR (2,3). La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15 % de los casos pediátricos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de LES. Se ha sugerido que entre el 20 y el 30 % de los niños con púrpura trombocitopénica idiopática y anticuerpos antinucleares positivos en suero, desarrollarán posteriormente LES (10). En el 27-52 % de los casos pediátricos se observa leucopenia, principalmente debido a la disminución del número de linfocitos totales y la granulocitopenia también ha sido descrita (2).

Son también hallazgos frecuentes las alteraciones en la coagulación La prueba de Coombs es positiva en aproximadamente el 30-40 % de los pacientes; sin embargo, menos del 10 % desarrollarán hemólisis (11). En el 75 % de los pacientes con LESp se detectan anticuerpos antifosfolípido (AAF). Los pacientes pediátricos con LES y AAF, específicamente el anticoagulante lúpico (AL), corren riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboembolismos en pacientes con AL positivo es del 54 %. Por tanto, se debe considerar la anticoagulación de por vida después del primer episodio tromboembólico (12,13).

### **Manifestaciones cardíacas**

La afectación cardíaca en los pacientes con LESp se reconoce hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. La afectación cardíaca en el LESp es similar a la de adultos con LES. Existen cuatro formas de presentación: pericarditis (la forma más frecuente de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis (14).

Estudios recientes demuestran en los pacientes con LESp la presencia de aterosclerosis acelerada con aumento del grosor de las capas media e íntima

de la carótida y la alteración en la oxidación de las lipoproteínas. Presentan disminuidos de forma significativa los niveles de lipoproteínas de densidad alta-colesterol y de apolipoproteínas A-I. Por lo que debido al riesgo de coronariopatía aterosclerótica, en todos los niños con LES es necesaria la evaluación del perfil de lípidos plasmáticos con objeto de prevenir el infarto de miocardio en edad temprana (15).

Además de la dislipemia como factor de riesgo de enfermedad coronaria en este grupo de pacientes, también hay que considerar el incremento de otros los factores de riesgo cardiacos convencionales, como son las concentraciones elevadas de homocisteína, presencia de AAF, AL, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, proteinuria en rango nefrítico, expresión aumentada del ligando del CD40 y obesidad secundaria al uso de esteroides (16). Actualmente, el grupo de estudio multicéntrico Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) está evaluando el papel de las estatinas en la prevención de la aterosclerosis en la población pediátrica con LES.

Las alteraciones cardiacas asintomáticas se ven con frecuencia en el LESp. De hecho, la isquemia miocárdica se ha descrito en el 16 % de los niños asintomáticos (17).

### **Afectación pulmonar**

La presentación de esta complicación en el LESp varía de un 5-77%, según las diferentes series publicadas hasta el momento. Las manifestaciones pulmonares varían desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis (forma más común), neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar; complicación infrecuente pero potencialmente letal. La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad.

La afectación pulmonar asintomática o subclínica en el LESp puede ser causa de gravedad, más frecuente de lo que uno piensa (18). Las pruebas de función pulmonar alteradas han sido encontradas hasta en el 40 % de los pacientes con LESp, sin evidencia clínica o cambios radiológicos de afectación pulmonar,

proporcionan una cuantificación objetiva del tipo e intensidad de la lesión funcional observada (19).

### **La afectación renal y neurológica**

En los niños con LES uno de los principales problemas por su frecuencia y gravedad lo constituyen la afectación renal y cerebral, de manera que puede ser necesario un abordaje terapéutico activo desde el inicio con objeto de reducir el grado de morbilidad y mortalidad (6).

Dado el interés de estas dos formas de presentación en esta enfermedad, corresponderá desarrollar estos aspectos al nefrólogo y neurólogo pediátrico, también ponentes en esta Mesa Redonda.

### **Osteopenia y Osteoporosis**

Entre las complicaciones a corto y largo plazo, la osteopenia y la osteoporosis constituyen un riesgo importante debido a la disminución en la exposición al sol, a la actividad inflamatoria y al uso de corticoides. La administración de alendronato a estos pacientes con densidad ósea baja ha incrementado significativamente la masa ósea (20,21).

### **DIAGNÓSTICO**

La naturaleza heterogénea del lupus hace que se dificulte el diagnóstico. Debido a que no existe un síntoma o un hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, la ACR (Academia Americana de Reumatología) ha establecido los criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus, creadas en 1982 y actualizadas en 1997, combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) y permite establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes (22). Tabla 1. La distinción entre inflamación activa y los síntomas debidos al daño acumulativo o a los efectos secundarios derivados del tratamiento constituye un reto hoy en día. En cada visita clínica se debe realizar una valoración de la historia clínica y un examen físico detallado. Para la evaluación clínica de la enfermedad, existen unos índices validados en el LESp, que sirven para medir la actividad del LES, detectar los cambios clínicos de la enfermedad, diferenciar

la gravedad de los pacientes, y para unificar la valoración de la respuesta clínica al tratamiento diario. Es importante que sea conocido y utilizado por todos los especialistas. (23,24). Tabla 2.

## **PATOGENIA**

Aunque la patogenia del LES continúa sin conocerse, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se atribuye a una combinación de factores ambientales, hormonales y genéticos.

### **Factores ambientales**

Entre los factores ambientales asociados al desarrollo de lupus el más conocido es la luz ultravioleta, la cual origina una erupción cutánea fotosensible que puede desencadenar una exacerbación generalizada de la enfermedad. También existen cada vez más pruebas de que algunas infecciones, como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían ser el desencadenante inicial de las respuestas autoinmunitarias específicas del lupus. Se ha descrito, en niños y adultos con LES, una incidencia más elevada de infección por el VEB, títulos más elevados de proteínas anti-VEB y una carga viral por encima de lo normal.

### **Factores genéticos**

Los datos epidemiológicos, la fuerte agregación familiar del LES y la tasa de concordancia conocida de la enfermedad en gemelos sugieren la existencia de factores genéticos que predisponen al desarrollo de LES. Los hermanos de pacientes con LES tienen un riesgo relativo aumentado de desarrollar la enfermedad comparado con la población general y los gemelos monozigóticos tienen un aumento en la concordancia (> 20 %) comparado con gemelos dizigóticos y otros hermanos (2-5 %).

### **Alteraciones inmunológicas**

En lo que se refiere a las alteraciones inmunológicas el LES requieren la contribución de linfocitos T y linfocitos B con una activación anormal, producción de autoanticuerpos, alteraciones en la homeostasis de las células dendríticas con una producción en exceso de interferon alfa (IFN-alfa) que

desempeñan un papel importante en el LESp y la eliminación defectuosa de los cuerpos apoptóticos de las células dendríticas maduras que facilitarían el desarrollo del LES (25).

### **Tratamiento**

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales. La base del tratamiento sigue siendo la utilización de corticoides que aunque constituyen una causa importante de morbilidad en el LESp continúan siendo parte fundamental del tratamiento, debido al rápido efecto que tienen sobre las exacerbaciones. Su administración tanto oral en pauta diaria (desde 5mg/día de prednisona hasta 2 mg/Kg/día), como intravenosos en forma de bolos (metilprednisolona a 20-30mg/Kg/día, máximo 1g/día), se ha utilizado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad.

Los antipalúdicos (hidroxicloroquina a dosis de 5mg/Kg/día) son efectivos para tratar manifestaciones más leves y a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia. La maculopatía es una complicación infrecuente pero grave, por lo que se recomienda control oftalmológico cada seis meses (26).

La azatioprina se sigue utilizando como terapia de mantenimiento y se ha utilizado al menos durante 30 años como agente de segunda línea, aunque en los niños no se han efectuado ensayos clínicos con control a este respecto.

La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento cuando el paciente presenta afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de los pacientes con lupus. El micofenolato mofetilo (MMF), con gran experiencia en adultos, en el LESp se está utilizando en la nefritis lúpica grave, con resultados prometedores aunque faltan datos de seguimiento a largo plazo, el MMF parece ser un fármaco prometedor en el tratamiento del LES juvenil grave.

Entre los nuevos tratamientos biológicos que se aplican en pediatría, el agente anti-CD20, rituximab parece ser el más adecuado, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos (27).

Con el trasplante autólogo de células progenitoras se ha conseguido un control de la actividad de la enfermedad sin necesidad de ningún tipo de medicación

en dos adolescentes que no presentaban ninguna respuesta a ningún tipo de tratamiento. Sin embargo es necesario el seguimiento a largo plazo y la consideración de criterios estrictos para la selección de los pacientes debido al elevado riesgo que conlleva el procedimiento en si mismo (28).

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son asimismo 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, toxicidad de las terapias utilizadas, el retraso en el crecimiento y la osteoporosis.

### **PRONÓSTICO**

A pesar de que el pronóstico del LESp ha mejorado de forma considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento, donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. A medida que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente la población pediátrica.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés I, Ramos-Casas M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological finding in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *An Rheum Dis* 1998;57:459-469.
2. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28: 561-77.
3. Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect*. 1999;32:173-8.
4. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*. 1989;83:235-9.
5. Miettunen PM, Ortiz-Álvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:1650-4.
6. Vyas S, Hidalgo G, Baqi N, Von Gizyki H, Singh A. Outcome in African-American children of neuropsychiatric lupus and lupus nephritis. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:45-9.
7. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus. A comparison of onset, clinical features, serology and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-872.
8. Iqbal S, Sher MR, Good Ra, Cawkewell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-505.
9. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol*. 1998;15:342-6.
10. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 2003;143: 666-9.
11. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:443-67.
12. Campos LM, Kiss MH, D'Amico, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescent with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12:820-826.

13. Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Tromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus* 2003;12:741-746.
14. Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:854-9.
15. Soep JB, Mietus-Snyder M, Mallory MJ, Wztum JL, Von Scheven E. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;51:451-457.
16. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldana G, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:160-5.
17. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1998;132:109-16.
18. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A report of five cases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:587-91.
19. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: A study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus* 1998;7:545-50.
20. Lilleby V, Lien G, Frey Frosli K, Haugen M, Flato B, Forre O. Frequency of osteopenia in children and young adults with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;52:2051-2059.
21. Bianchi MI, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Buoncompagni, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective in children. *Arthritis Rheum* 2000;43:1960-1966.
22. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725-1731.
23. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovel DJ, Anderson-Care B, Feddman B M, et al. preliminary core sets of measures for disease activity and damage

assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2003;42:1-428.

24. Brunner H, Silverman E, Bombardier C, Feldman B. European Consensus Lupus Activity Measurement is sensitive to Change in disease Activity in childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;43:335-341.

25. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascaul V, Bancheraau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294,1540-1543.

26. Barba EF, Bonfa T. Longterm beneficial effect of cloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 2001;28:780-785.

27. Edelbauer M, Jungraithmayr T, Zimmerhackl LB: Rituximab in childhood systemic lupus erythematosus refractory to conventional immunosuppression. Case report. *Pediatr Nephrol* 2005;52:2051-2059.

28. Wulfraat NM, Sanders EA, Kamphuis SS, Rijkers GT, Kuis W, Lilien M, et al. prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:728-731.

Tabla1. Criterios clínicos de clasificación del LES. ACR 1997 (22)

---

1. Eritema malar
  2. Lupus discoide
  3. Fotosensibilidad
  4. Úlceras mucosas
  5. Artritis no erosiva
  6. Pleuritis, pericarditis
  7. Afectación renal
    - Proteinuria > 0,5 g/24h
  8. Afectación neurológica
    - Convulsiones/Psicosis
  9. Alteración hematológica
    - Anemia hemolítica
    - Leucopenia < 4.000
    - Linfopenia < 1.500
    - Trombocitopenia < 100.000
  10. Alteración inmunológica
    - Positividad elevada de Anti-DNA
    - Positividad Sm
    - Positividad Antifosfolípidos
  11. Anticuerpos antinucleares (ANA)
-

Tabla 2. Evaluación de la actividad del LESp. Instrumentos para la evaluación (24,25)

---

Índice	Evaluación del LESp
ECLAM	Actividad global
SLEDAI	Actividad global
SLAM	Gravedad de la enfermedad
BILAG	Actividad de los órganos afectados
SLICC/ACR	Daño de la actividad de los órganos permanentes
CHAQ	Estado de salud

---