

Caracterización de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Infantil y su transición a etapa adulta

Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus: patients features and their transition into adulthood

Paula Valenzuela^a, Mabel Ladino^{b,c} Nelson Vargas^c

^aUnidad de Emergencia Infantil, Hospital Félix Bulnes. Santiago, Chile

^bUnidad de Reumatología Pediátrica, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría, Universidad de Chile. Santiago Chile

Recibido: 30 de enero de 2020; Aceptado: 9 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Hasta la fecha hay escasa información del lupus eritematoso sistémico de inicio pediátrico en América latina. La mayoría de los estudios provienen de Europa, lo que no siempre representa la realidad de nuestros pacientes.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Aporta nuevos datos de los pacientes con lupus pediátrico chilenos, en relación a la clínica, tratamiento y pronóstico. Además, muestra cómo se está realizando el proceso de transición a la etapa adulta en un Hospital Chileno.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, multisistémica de difícil diagnóstico. Existen escasos trabajos que describan su evolución en población pediátrica sudamericana. **Objetivo:** describir características clínicas, laboratorio, tratamiento y evolución de pacientes con LES de inicio infantil y su transición a la etapa adulta. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados con LES en una Unidad de reumatología infantil de un hospital de Santiago de Chile entre los años 2001 y 2017. Se registraron datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio, tratamiento recibido, evolución, complicaciones y hospitalizaciones. Se consideró LES grave los casos con compromiso renal o del sistema nervioso central. Se realizó análisis descriptivo de los datos. **Resultados:** Se estudiaron 31 pacientes con más de 6 meses de evolución de la enfermedad, con relación mujer/hombre de 5,2/1. La mediana de edad al diagnóstico fue 12,5 años. En el 94% de los casos el retraso del diagnóstico fue menor a 6 meses. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: artritis (87%), compromiso cutáneo (58%) y renal (58%). Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron: anticuerpos antinucleares positivos (100%), anticuerpos anti-DNAs positivos (74%) e hipocomplementemia (71%). Los corticoesteroides, hidroxicloroquina y micofenolato fueron los

Palabras clave:
Lupus Eritematoso Sistémico de Inicio Infantil;
Lupus Eritematoso;
Transición;
Anticuerpos antiDNA
Hipocomplementemia

Correspondencia:
Paula Valenzuela
pvalenzuelasch@gmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediatr. 2021;92(3):375-381. DOI: 10.32641/andespaeatr.v92i3.1653

fármacos mayormente utilizados. No hubo mortalidad en este grupo. Durante la etapa pediátrica el 97% de los pacientes tuvo “controles suficientes” y en edad adulta el 59%. La transición se realizó en forma programada en la mayoría de los casos. **Conclusiones:** Los resultados de este estudio fueron similares a otras publicaciones. Este es uno de los pocos trabajos que describen el LES en población pediátrica chilena y que además evalúa la transición a etapa adulta.

Abstract

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune, multisystemic, chronic disease that is difficult to diagnose. Few studies describe its features in the South American pediatric population. **Objective:** to describe clinical and laboratory features, course, and treatment of childhood-onset SLE patients and their transition into adulthood. **Patients and Method:** Retrospective study of patients diagnosed with SLE in a Children's Rheumatology Unit of a hospital in Santiago de Chile between 2001 and 2017. Epidemiological, clinical, laboratory, treatment received, evolution, complications and hospitalizations data were registered. It was considered severe SLE the cases with renal or central nervous system involvement. **Results:** 31 patients were studied, all with the disease longer than 6 months. The female/male ratio was 5.2/1. The median age of presentation was 12.5 years. In 94% of cases, the diagnostic delay was less than 6 months. The most frequent clinical characteristics were arthritis (87%), skin lesions (58%), and renal involvement (58%). The most frequent laboratory findings were positive antinuclear antibodies (100%), positive anti-dsDNA antibodies (74%), and hypocomplementemia (71%). Corticosteroids, hydroxychloroquine, and mycophenolate were the most commonly used drugs. There was no mortality in this group. 97% of patients had “satisfactory check-ups” during pediatric care and 59% in the adult one. The transition was scheduled in most cases. **Conclusions:** The results of this study were similar to other publications and is one of the few studies describing SLE in the Chilean pediatric population. In addition, it describes the transition into adulthood.

Keywords:

Childhood-onset
Systemic Lupus
Erythematosus;
Lupus Erythematosus;
Transition;
AntiDNA Antibodies
Hypocomplementemia

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, multisistémica de evolución crónica, que cursa con períodos de remisión y exacerbación. La edad de presentación más frecuente es en la etapa puberal siendo escaso el diagnóstico en menores de 5 años.

El 20% a 30% del total de los LES se inician en la primera o segunda década de la vida¹.

El LES de inicio pediátrico tiene una prevalencia estimada de 19,89 /100 000 en menores de 18 años y una incidencia de 0,54/100 000 al año en menores de 14 años^{2,3}. En una serie chilena la edad promedio de diagnóstico fue 11,7 años (rango 7 a 16 años) y un estudio reciente en canadá mostró que la edad media de diagnóstico fue de 14,1 años⁴. Cuando esta enfermedad se presenta en menores de 5 años se debe sospechar un LES de causa monogénica o en asociación a una inmunodeficiencia primaria que se manifiesta como enfermedad autoinmune⁵. Sólo en el 10% de los casos existen antecedentes familiares de LES⁶.

La presentación clínica es muy diversa, desde una enfermedad leve caracterizada por exantema y artritis, a una forma grave con riesgo vital en que se afectan uno o múltiples órganos. El LES se caracteriza por evo-

lucionar con brotes y períodos de remisión e incluso en muchos pacientes los síntomas intermitentes pueden preceder al diagnóstico por meses o años. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran: *síntomas constitucionales* 82% (fiebre, fatiga, anorexia, pérdida de peso), mucocutáneas 82%, hematológicas 72%, articulares 67%, renales 51%, respiratorias 41%, cardiovasculares 28% y neurológicas 21%. Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en más del 92% de los pacientes pediátricos⁶.

Debido a que no existe un síntoma o hallazgo específico para hacer el diagnóstico de la enfermedad, en 1982 el ACR (American College of Rheumatology) estableció criterios para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de LES, en los cuales deben estar presentes al menos cuatro criterios de once. El 2012 se crearon los SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), que aumentan los criterios a 17 y establece el diagnóstico cuando cuatro o más están presentes, además, agrega que la existencia de nefropatía lúpica más un criterio inmunológico (ANA o Anti-DNA ds) son suficientes para el diagnóstico. Recientemente, el 2019 se crearon los nuevos criterios EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology), que requieren tener ANA positivo ($\geq 1/80$) como criterio obligatorio

asociado a un score mayor o igual a 10, obtenido según puntaje de gravedad en 7 grupos de manifestaciones clínicas y 3 inmunológicos, se presenta tabla comparativa de los 3 criterios (tabla 1). Los Criterios ACR tienen una sensibilidad de 82,8% y una especificidad de 93,4%, los SLICC tienen una sensibilidad 96,7% y especificidad de 83,7%, comparado con los EULAR/ACR que tienen una sensibilidad de 96,1% y especificidad de 93,4%⁷.

El tratamiento no farmacológico comprende medidas como la educación del paciente y su familia, protección contra los rayos ultravioletas, prevención y tratamiento de infecciones, así como también detección de enfermedad cardiovascular y tratamiento de otras complicaciones. El tratamiento farmacológico, incluye corticoides sistémicos, inmunosupresores y, en el último tiempo, terapias biológicas.

El objetivo de este estudio fue describir características demográficas, manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, terapia utilizada y cuidados en la transición a reumatología adulto en pacientes con LES de inicio pediátrico.

Pacientes y Método

El estudio abarcó a todos los pacientes diagnosticados con LES en la Unidad de Reumatología Infantil del Hospital San Juan de Dios entre enero del 2001 y diciembre 2017. Incluyendo aquellos que pasaron a etapa adulta. El Hospital San Juan de Dios es un establecimiento de salud de alta complejidad que tiene a una población pediátrica asignada de 245 594 individuos.

Tabla 1. Comparación Criterios Diagnósticos ACR, SLICC y EULAR/ACR

Criterio	ACR*	SLICC**	EULAR/ACR***
Fiebre			+
Rash Malar	+	+	+
Rash discoide	+	+	+
Fotosensibilidad	+		
Ulceras orales/nasales	+	+	+
Alopecia			+
Sinovitis	+	+	+
Serositis	+	+	
Pleuritis			+
Pericarditis			+
Nefropatía		+	
Proterinuria (> 0,5g/24h)			+
Glomerulonefritis			+
Neurolupus		+	
Delirium			+
Psicosis			+
Convulsiones			+
Anemia		+	+
Leucopenia (< 4.000) o Linfopenia (< 1.000)		+	+
Trombopenia		+	+
ANA positivo	+	+	+
DNA positivo		+	+
SM positivo		+	+
Ac. antifosfolípidos		+	+
Hipocomplementemia		+	+
Coombs positivo		+	
Alteraciones Inmunitarias (anti DNA, anti SM o AAF****)	+		
Alteraciones Hematológicas (Anemia Hemolítica, Linfopenia < 1.500, Leucopenia < 4.000 o Trombopenia < 100.000)	+		

*ACR: American College of Rheumatology, 1982. **SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics, 2012. ***EULAR/ACR: European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology, 2019. ****AAF: Anticuerpos Antifosfolípidos.

El estudio incluyó a todos los pacientes diagnosticados según los criterios ACR y los casos posteriores al año 2012 fueron catalogados según los criterios SLICC.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, de donde se obtuvo datos epidemiológicos, clínicos, laboratorio, tratamiento recibido, evolución, complicaciones y hospitalizaciones. Se consideró LES grave los casos con compromiso renal o del sistema nervioso central (SNC).

Para la evaluación de la adherencia en el seguimiento, se consideró arbitrariamente, un máximo de una inasistencia en cuatro citas como "controles suficientes". Para evaluar la evolución de la patología se definió como "inactividad" la desaparición de las manifestaciones clínicas y de laboratorio observadas por el médico tratante.

Resultados

Se revisó la ficha clínica de un total de 31 pacientes, donde se evaluaron 89 parámetros, de los cuales solo 3 de ellos tenían menos de 30 registros, por lo que la confiabilidad de los datos se consideró adecuada. Además, todos tenían más de 6 meses de evolución y registro. El seguimiento superó en todos los casos los 12 meses.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y de laboratorio más frecuentes en 31 casos de LES Infantil al momento del diagnóstico

	n de pacientes	Porcentaje
<i>Clinico</i>		
Sinovitis	27	87%
Nefropatía	18	58%
Rash Malar	18	58%
Serositis	10	35%
Úlceras orales	9	32%
<i>Laboratorio general</i>		
VHS > 40	21	68%
Linfopenia o leucopenia	20	65%
Anemia Hemolítica	14	45%
Coombs positivo	13	42%
Trombopenia	6	19%
PCR > 40	5	16%
<i>Laboratorio inmunológico</i>		
ANA positivo	31	100%
Anti DNA positivo	23	74%
Hipocomplementemia	22	71%
Anticuerpos anti Sm	15	68%
Anticuerpos antifosfolípidos	17	56%

VHS: Velocidad de Hemosedimentación, PCR: Proteína C Reactiva, ANA: Anticuerpos Antinucleares.

Considerando que nuestro hospital tiene una población asignada de 245 594 menores de 15 años, se puede estimar una prevalencia 12,6 casos por 100 000, una incidencia estimada de 0,74 casos por 100 000 menores de 15 años. Se observó un mayor número de pacientes del sexo femenino (83,9%), con una relación mujer/hombre de 5,2/1.

La mediana de inicio en hombres fue de 14,1 años y en mujeres de 12,4 años, con una mediana general de 12,5 años. El rango de edad fue de 4,5 a 15,8 años. El seguimiento tuvo una mediana de 6,6 años, mínimo de 1,2 años y máximo 9,8 años. Cabe destacar que en el paciente que inició la enfermedad antes de los 5 años se realizó estudio genético Whole Exome para descartar inmunodeficiencia primaria cuyo resultado fue negativo.

El lapso entre el inicio de las manifestaciones y la confirmación diagnóstica fue menor a 6 meses en 29/31 (94%) pacientes, con un rango de latencia de 0,75 a 10 meses y una mediana de 2 meses.

Las manifestaciones clínicas que llevaron a la sospecha diagnóstica de LES fueron: artritis 39%, síntomas constitucionales (baja de peso, compromiso del estado general o fiebre) 19%, manifestaciones nefrológicas 16%, manifestaciones dermatológicas 13%, manifestaciones hematológicas 6%, manifestaciones neurológicas 3% e infecciones 3%.

Con relación a la presencia de criterios clínicos ACR, se observaron con mayor frecuencia sinovitis en el 87%, rash malar 58% y nefropatía 58%.

Los resultados de laboratorio general mostraron linfopenia o leucopenia en el 65%, anemia hemolítica 45%, trombocitopenia 19%, Velocidad de Hemosedimentación (VHS) mayor a 40 mm/h (VN< 20mm/h) 68% y Proteína C Reactiva (PCR) promedio 22 mg/l (valor normal: <5 mg/l) y test de Coombs Positivo 42%.

Con respecto a laboratorio inmunológico destacaron: ANA Positivo 100% y anti-DNA AdS Positivo 74,2%. El Anticoagulante Lúpico fue positivo en 3/19 (16%), AntiCardiolipinas Positivo 15/27 (56%) y Beta-2-microglobulina positiva 2/10 (20% de los pacientes en que fue realizado) (tabla 2).

Al analizar los criterios ACR y SLICC en nuestros pacientes se obtuvo un promedio de 5,9 criterios positivos y 8,7 respectivamente.

El 58% (18/31) de los pacientes tenían indicación de biopsia renal por alteraciones nefrológicas, en 3 casos no se pudo realizar biopsia por las siguientes razones: dificultad técnica por obesidad mórbida, recuperación rápida del compromiso renal previo a la biopsia y convulsiones previo a la realización del procedimiento. Se realizó biopsia renal en 15 pacientes, cuyas alteraciones clínicas fueron: 8 pacientes con síndrome nefrótico, 4 con proteinuria en rango no nefrótico, 2 pacientes con insuficiencia renal y 1 paciente con microhematuria

persistente. Los resultados de las biopsias fueron: glomerulonefritis tipo IV proliferativa difusa 9/15 (60%), tipo II mesangial 4/15 (26,6%), tipo III focal y segmentaria 1/15 (6,6%) y no clasificable por no tener glomérulos en la muestra en 1/15 (6,6%).

Los tratamientos de los pacientes fueron: prednisona en el 100%, hidroxicloroquina 100%, micofenolato 23/31 (74%) y pulsos de metilprednisolona en 15/31 (48%), entre los mas utilizados. Destaca que se requirió terapia biológica (Anti CD20) en 5/31(16%) de los pacientes. Entre los pacientes que requirieron terapia biológica las indicaciones fueron por nefropatía lúpica en 4 casos y compromiso SNC en 1(figure 1).

Al evaluar la actividad de la enfermedad a los 6 meses de tratamiento, 21/31 (67,7%) pacientes estaban con lupus inactivo.

Entre las complicaciones más comunes destacaron: infecciosas en 6 pacientes, neurológicas en 4 pacientes (2 con síndrome convulsivo y 2 con accidente cerebro-vascular) y renales en 3, donde 2 de ellos requirieron terapia de reemplazo renal.

El 22/31 (71%) de los pacientes requirió hospitalizaciones en la etapa pediátrica, aproximadamente el 50 % de ellas fueron para administración de tratamiento y realización de procedimientos por LES (Ej. biopsia renal). En los pacientes transferidos a servicio reumatología adulto, las principales causas de hospitalizaciones fueron secundarias a las complicaciones de la enfermedad en un 93%. No se observó mortalidad en el grupo estudiado.

Con relación al proceso de transición, a la fecha del estudio 17 pacientes ya se habían trasladado al Servicio de Reumatología Adulto. En un solo caso no se pudo llevar a cabo dicha preparación, debido a que la paciente debió ser hospitalizada de urgencia en servicio adultos. En los demás se realizó su traslado a adultos en forma programada mediante las siguientes medidas: a partir los 13 años se otorga atención al paciente en compañía y sin compañía de los padres en cada control, se consulta por factores de riesgo psicosocial y se entrega Resumen de Historia Clínica con copia que se adjunta en la ficha. Además, se cuenta con una enfermera que colabora en la transferencia del paciente al servicio adulto y con el apoyo de un equipo de psicología que colabora en la realización de una transición planificada. En el año 2016 se formó la Unidad de Adolescencia en el hospital, fecha desde la cual los pacientes también son derivados a esa unidad para lograr una buena transición previo traslado a Servicio de Reumatología Adultos.

En relación a la adherencia a tratamiento, durante la etapa pediátrica 30/31 (97%) pacientes cumplían criterios de controles suficientes. De los 17 pacientes transferidos desde pediatría a reumatología adultos, 10 tenían controles suficientes (59%) y 4 abandonaron controles (figure 2). En relación a la frecuencia de los controles, en reumatología pediátrica el promedio de controles fue 1 control cada 2 meses (rango entre 1 y 5 meses) y en adultos 1 control cada 6 meses (rango entre 3 y 16 meses).

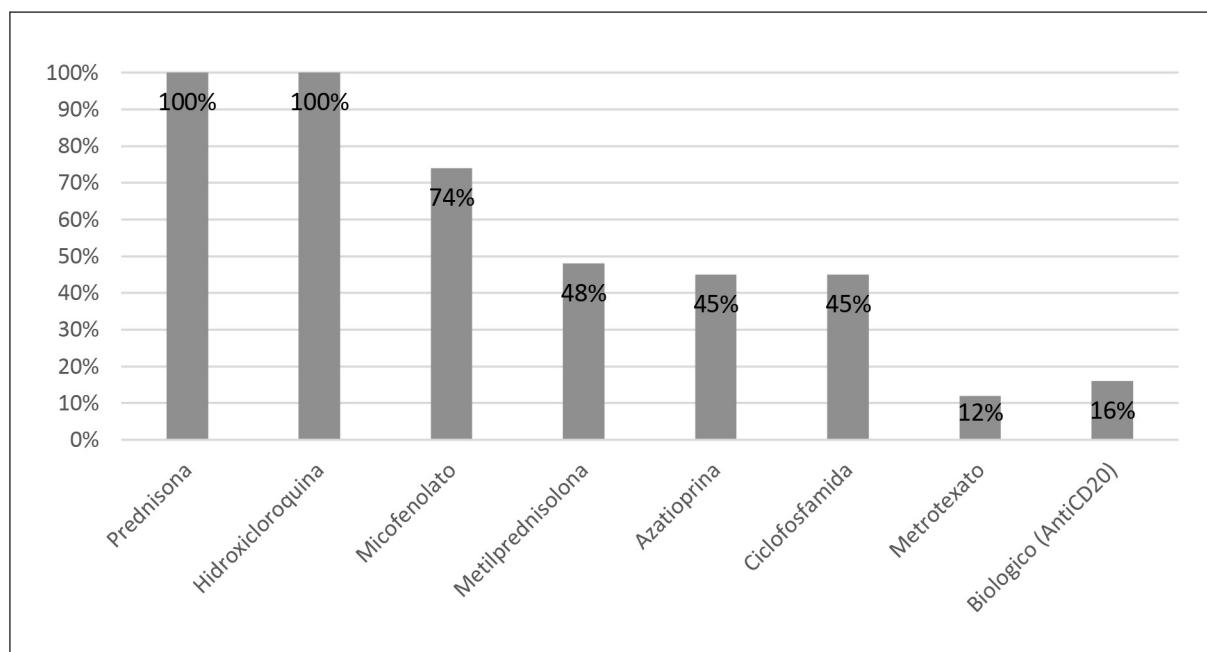


Figura 1. Terapia Farmacológica.

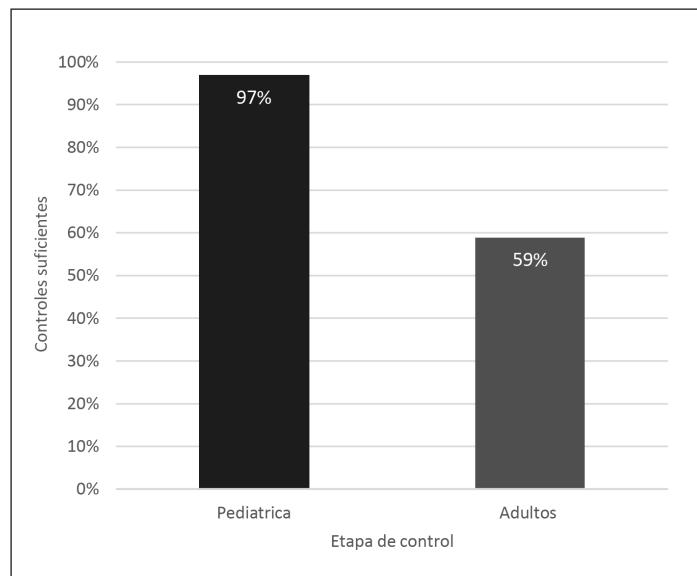


Figura 2. Comparación adherencia a controles en etapa pediatrica y adulta.

Discusión

Este es uno de los primeros estudios que describe a pacientes con LES de inicio pediátrico y su transición a la etapa adulta en población chilena.

Al analizar los datos demográficos se observa que la relación mujer/hombre (M/H) es 5,2/1, menor a la descrita en adultos, en quienes la relación es 9/1 según estudios norteamericanos y 7,9/1 en un estudio colombiano^{8,9}. En un estudio pediátrico italiano se muestra que a medida que aumenta la edad de diagnóstico de los pacientes, aumenta la relación M/H: en pacientes postpuberales la relación es 6,3/1 y en los pacientes prepúberales esta disminuye a 1,2/1, similar a lo encontrado en nuestra casuística¹⁰.

En relación a la demora del diagnóstico nuestros datos muestran menor tiempo de latencia comparado a lo encontrado por Pluchinotta et al. que describe 6,3 y 6,7 meses según el grupo etario¹¹.

Con respecto a la clínica al debut del cuadro, la artritis fue la manifestación más frecuente, seguido de rash malar y nefropatía, lo que coincide con un estudio realizado en población pediátrica que muestra compromiso musculosquelético en un 75,9%, mucocutáneo 65,5% y renal 58,6%¹⁰.

Otro estudio realizado en Portugal con 204 pacientes con LES, de los cuales 19% era de inicio pediátrico y 81% LES de inicio adulto, comparó las manifestaciones clínicas entre ambos grupos. En los pacientes con LES juvenil las manifestaciones más frecuentes fueron: rash malar (78,9%), úlceras orales (45,5%) y nefritis (50%). En cambio en el grupo de inicio adulto la artritis fue la más prevalente (90%). Además, este estudio mostró

que los pacientes con LES de inicio juvenil tenían una presentación clínica más agresiva que los adultos. La frecuencia de manifestaciones clínicas descritas en el grupo pediátrico fue similar a la encontrada en nuestro estudio, sin embargo, la artritis fue más frecuente en nuestro grupo. Cabe destacar que a menor edad el compromiso renal es más frecuente, lo que se ha relacionado a un peor pronóstico¹¹.

En relación a los exámenes de laboratorio, destaca que la PCR no se eleva en gran magnitud en los pacientes con LES, a diferencia de la VHS que se eleva en mayor proporción. El aumento de VHS se asocia a la actividad del LES y una mayor elevación de la PCR debe hacer sospechar una infección sobreelegada.

Con respecto al laboratorio inmunológico, Fonseca et al. encontró ANA positivo 100%, Anti-DNAdS positivo 92,6%, similar a lo descrito en nuestro estudio. Sin embargo, el anti-Sm positivo solo alcanzó el 16%, a diferencia de nuestro estudio que mostró un 68% (15/22). Además, en su grupo no se describe la hipocomplementemia, probablemente debido a que se basaron solo en los criterios diagnósticos de ACR que no incluyen este parámetro y sí están incluidas en los criterios SLICC¹¹.

En relación a los criterios ACR y SLICC la mayoría de nuestros pacientes cumplían 3 o más criterios SLICC positivos por sobre los ACR. Lo anterior apoya lo expuesto por Petri con respecto a la mayor sensibilidad de los Criterios SLICC, lo que podría disminuir la demora del diagnóstico e iniciar un tratamiento más precoz⁷. Falta experiencia en la aplicación de los nuevos criterios EULAR/ACR en nuestros pacientes dado que son muy recientes.

En nuestro estudio el resultado de las biopsias renales fue principalmente Glomerulo Nefritis tipo IV (60%), similar a lo descrito por Espinoza et al. que muestraron predominio de Glomerulo Nefritis tipo IV en el 72% de pacientes adultos, según la clasificación ISN/RPS 2003¹².

En relación al tratamiento estos fueron muy variados y dependieron principalmente de la clínica del paciente, por lo cual no se puede realizar conclusiones en relación a ello.

Dos tercios de los pacientes estaban con LES inactivo a los 6 meses de diagnóstico, lo que permitió suspender o disminuir los corticosteroides, aminorando así sus importantes efectos adversos.

No hubo mortalidad en este grupo, lo que podría ser explicado por: un mayor índice de sospecha de patología reumatólogica debido a que se ha incluido en el programa de formación de pediatras lo que lleva a una derivación más oportuna y eficaz; el acceso a mejores y nuevos fármacos; y el ingreso al programa estatal GES (Garantías Explícitas en Salud) en el año 2013.

Con respecto a la transición, la adherencia a tratamiento fue mejor en la unidad pediátrica lo que puede estar favorecido por que existe un menor número de pacientes reumatólogos pediátricos lo que posibilita una mayor frecuencia de controles, y habría una mayor cercanía con el paciente. Además, el reumatólogo pediatra es siempre el mismo, a diferencia de la unidad adulto que debe atender a una mayor cantidad de pacientes, y por ende, con una menor frecuencia de controles y a menudo, los pacientes pueden ser evaluados por diferentes reumatólogos en cada cita¹³.

Existe evidencia de la necesidad de un proceso de transición, fundamentada en los mejores resultados de los pacientes cuando este proceso es considerado en las políticas de salud del país¹⁴.

Expertos recomiendan establecer una política escrita de transición con un documento que esté disponible tanto para el equipo pediátrico como para el de adulto, además, se sugiere nominar a una persona responsable de las estrategias de coordinación de la transición, con frecuencia una enfermera¹⁵. Estas recomendaciones se llevan a cabo en nuestra unidad.

En conclusión, los resultados de este estudio fueron similares a otras publicaciones. La importancia de este trabajo es ser uno de los primeros que describe el LES

en población pediátrica chilena y que además evalúa la transición a etapa adulta.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Singsen BH. Rheumatic diseases of childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(3):581-99.
- Shiff N, Lix L, Joseph L, Duffy C, Tucker L, Svenson L. The prevalence of systemic autoimmune rheumatic disease in Canadian pediatric populations: administrative database estimates. *Rheumatol Int.* 2015;35:569-73.
- Concannon A, Rudge S, Yan J, Reed P. The incidence, diagnostic clinical manifestations and severity of juvenile systemic lupus erythematosus in New Zealand Maori and Pacific Island children: The Starship experience (2000-2010). *Lupus* 2013;22:1-6.
- Riveros J, De la Puente L, Ladino M, Carvallo A. Lupus Eritematoso Sistémico en Niños en su Transición a Adultos: Experiencia Basada en 17 casos. *Rev Chil Reumatol.* 2013; 29(4):232-41.
- Alperin J, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol* 2018;9:2496.
- Caggiani M. Lupus eritematoso sistémico en niños y adolescentes. *Archi Pediatr Urug.* 2015;86(4): 273-83.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
- Jarukitsopa S, Hoganson D, Crowson C, et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015;67(6):817-28.
- Fernandez D, Bernal S, Rincón D, Gutierrez J, Rosseli D. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Colombia: data from the national health registry 2012-2016. *Lupus* 2019;28(10):1273-8.
- Pluchinotta F, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Julian Z. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* 2007;16:550-5.
- Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: A comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin.* 2018;14(3):160-3.
- Espinosa G, Calcina N, Mamani Y, et al. Características clínico-epidemiológicas de la nefritis lúpica en pacientes con lupus en el Complejo Hospitalario Viedma, gestión 2010-2015. *Rev Cient Cienc Med.* 2015;18(2):5-9.
- Tattersall R, McDonagh JE. Transition: a rheumatology perspective. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2010;71(6):315-9.
- McDonald J. Transition of care from paediatric to adult rheumatology. *Arch Dis Child* 2007;92:802-7.
- Telfair J, Alexander L, Loosier P, Alleman-Velez P, Simmons J. Providers' perspectives and beliefs regarding transition to adult care for adolescents with sickle cell disease. *J Health Care Poor Underserved* 2004;15(3):443-61.