

Nefropatía lúpica en pacientes pediátricos

Lupus nephritis in children

Ana Moral Larraz^a, Sandra Cuenca Carcelén^a, Cristina Aparicio López^b, Daniel Clemente Garulo^c,
Juan Carlos López Robledillo^c, Carmen de Lucas Collantes^b

^aResidente. Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

^bSección de Nefrología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

^cSección de Reumatología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España

Recibido: 27 de julio de 2020; Aceptado: 2 de febrero de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Aunque es más frecuente el diagnóstico de LES en la edad adulta, el 20% ocurre en pacientes menores de 18 años. La presentación en la infancia difiere de la de los adultos, con mayor proporción de varones y mayor severidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Muestra la variabilidad clínica del debut de LES en pediatría, el compromiso renal frecuente e importante, incluso con escasas manifestaciones analíticas y por ello la importancia de la biopsia renal. Los nuevos tratamientos han mejorado la supervivencia de estos pacientes.

Resumen

La nefropatía lúpica es una manifestación precoz en el desarrollo del lupus eritematoso sistémico que empeora la morbimortalidad de estos pacientes. **Objetivo:** Estudiar la forma de presentación de los pacientes con nefropatía lúpica, las características clínicas, inmunológicas y su relación con la histopatología renal. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en menores de 18 años, con nefropatía lúpica, seguidos en un hospital infantil de tercer nivel en Madrid entre enero 2012 y mayo 2020. Se registraron datos demográficos, clínicos, de laboratorio (hemograma, función renal, función hepática, proteínas, ionograma, glucemia, ácido úrico, lactato deshidrogenasa, coagulación y sistemático de orina), inmunológicos (inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, complemento y anticoagulante lúpico), y su clasificación histológica. Se realizó análisis descriptivo y de asociaciones entre variables, con un p significativo $< 0,05$. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes (11 mujeres), mediana de edad de presentación de $10,6 \pm 2,3$ años (5,7-15,3). La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas y el compromiso renal fue 6,3 meses $\pm 10,5$ (rango 0-33,6). El 37,5% de los pacientes tuvo compromiso renal como manifestación inicial. El 50% presentó artralgias o artritis previo al diagnóstico, y el 25% fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y/o pérdida de peso). La forma más frecuente de compromiso renal fue microhematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico. En el estudio anatómo-patológico renal predominaron, según la clasificación ISN/RPS

Palabras clave:

Lupus Eritematoso
Sistémico;
Nefropatía Lúpica;
Pediatría;
Proteinuria;
Hematuria;
Biopsia

Correspondencia:
Ana Moral Larraz
ana.moral1992@gmail.com

2003, los grados III (46,6%) y IV (33,3%). **Conclusiones:** Seis pacientes presentaron compromiso renal al inicio siendo más frecuente el compromiso musculoesquelético. La mayoría (86,6%) presentaron nefritis lúpica avanzada en el estudio histológico al diagnóstico. El compromiso inmunológico fue el único marcador que se correlacionó con el compromiso sistémico.

Abstract

Lupus nephritis is an early manifestation in the development of systemic lupus erythematosus that worsens the morbidity and mortality of these patients. **Objective:** To study the form of presentation in patients with lupus nephritis, the clinical and immunological characteristics, and their relationship with renal histology. **Patients and Method:** Retrospective study in children under 18 years of age, with lupus nephritis, in follow-up in a third level children's hospital in Madrid, between January 2012 and May 2020. We recorded demographic, clinical, and laboratory data (blood count, renal function, liver function, protein, ionogram, blood glucose, uric acid, lactate dehydrogenase, coagulation, and urine analysis), as well as immunological data (immunoglobulins, antinuclear antibodies, complement, and lupus anticoagulant), and histological classification data. Descriptive analysis and analysis of associations between variables was performed, with a significant $p < 0.05$. **Results:** 16 patients (11 women) were included, the median age at presentation was 10.6 ± 2.3 years (5.7-15.3). The median time between symptoms onset and renal involvement was 6.3 months ± 10.5 (range 0 - 33.6). Renal involvement was the initial manifestation in 37.5% of patients. 50% had arthralgias or arthritis prior to diagnosis, and 25% had fever and constitutional symptoms (asthenia, anorexia, and/or weight loss). The most frequent form of renal involvement was microhematuria associated with proteinuria in non-nephrotic range. In the renal anatomo-pathological study, according to the ISN/RPS 2003 classification, grades III (46.6%) and IV (33.3%) predominated. **Conclusions:** Six patients presented renal involvement at baseline with musculoskeletal involvement being more frequent. Most patients (86.6%) presented advanced lupus nephritis in the histological study at diagnosis. Immunologic involvement was the only marker that correlated with systemic involvement.

Keywords:

Systemic Lupus Erythematosus; Lupus Nephritis; Pediatrics; Proteinuria; Hematuria; Biopsy

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica que cursa de forma crónica con reagudizaciones, pudiendo comprometer cualquier órgano o sistema.

Aunque el diagnóstico es más frecuente en la edad adulta, hasta el 20% ocurre en pacientes menores de 18 años¹, con una incidencia de 0,3 a 0,9 por 100.000 niños-año a nivel mundial². El 60% de los casos pediátricos se presenta en mayores de 10 años, siendo menos del 5% en menores de 5 años³. En la población adulta predomina en mujeres (proporción 9:1), sin embargo, en la infancia la relación mujer/hombre es 4:3 en la primera década de la vida, aumentando esta diferencia a 4:1 en la segunda década⁴. La nefropatía lúpica (NL) es uno de los principales factores de morbilidad y mortalidad de la enfermedad lúpica y empeora el pronóstico⁵. Es más frecuente el compromiso renal en niños que en adultos⁴. El 50-75% de los niños con LES tendrán compromiso renal, en comparación con el 34-48% de los adultos⁴ y más del 90% lo desarrollarán en los dos primeros años del diagnóstico⁶. El compromiso renal es más frecuente en asiáticos, afroamericanos e hispanos^{1,7-9}.

Los síntomas de NL incluyen: hematuria macroscópica o microscópica, proteinuria, hipertensión arterial o insuficiencia renal. Podemos encontrar desde formas asintomáticas con hallazgos urinarios leves (microhematuria) hasta cuadros de glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal severa en fase aguda. Es imprescindible realizar un diagnóstico precoz del compromiso renal, ya que el tratamiento adecuado mejora el pronóstico y disminuye la morbimortalidad¹⁰.

El estudio anatomo-patológico mediante biopsia renal define el grado de compromiso renal y la estrategia terapéutica a seguir, dado que la clínica o los datos analíticos no reflejan de forma cierta la gravedad de la enfermedad renal. En la actualidad, la clasificación histológica se realiza en base a los criterios de la Sociedad Internacional de Nefrología y la Sociedad de Patología Renal (The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS 2003)¹¹ no existiendo diferencias entre el compromiso histológico en adultos y niños¹².

Las nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la supervivencia renal en un 77-93% a los 5 años, sin embargo, el tratamiento es complejo, con efectos adversos y de difícil cumplimiento. La tasa de mortalidad

en pacientes que requieren terapia renal-sustitutiva es del 22%².

El objetivo de este estudio es analizar la forma de presentación de pacientes con NL con el fin de mejorar el índice de sospecha clínica e iniciar un tratamiento precoz.

Pacientes y Método

Estudio retrospectivo, observacional, de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de NL seguidos en los Servicios de Nefrología y Reumatología entre enero del 2012 y mayo del 2020 en un hospital infantil de tercer nivel en Madrid.

Se revisaron las historias clínicas y se recogieron los datos demográficos (edad, sexo, raza), clínicos (presentación clínica, compromiso renal, síntomas extrarrenales al inicio y durante el seguimiento), analíticos (hemograma, función renal, función hepática, proteínas, ionograma, glucemia, ácido úrico, lactato deshidrogenasa, coagulación y sistemático de orina) e inmunológicos (inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares, factores de complemento y anticoagulante lúpico), además de la clasificación histológica.

El diagnóstico de LES y el daño de los órganos se realizó utilizando los criterios de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)¹³.

El compromiso dermatológico se definió por la presencia de lupus cutáneo agudo y/o crónico, alopecia no cicatricial o presencia de úlceras orales y/o nasofaríngeas. El compromiso musculoesquelético se definió por la presencia de sinovitis, artritis o artralgiás con afectación de dos o más articulaciones. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se clasificaron según la nomenclatura del American College of Rheumatology de 1999¹⁴. El compromiso hematológico se definió por la presencia de uno de los siguientes criterios: anemia hemolítica, trombocitopenia (plaquetas < 100.000 mm³), leucopenia o linfopenia (leucocitos < 4.000 / mm³ o linfocitos < 1.000 / mm³). Las manifestaciones renales incluyeron hematuria micro o macroscópica, proteinuria en rango patológico, insuficiencia renal (según clasificación KDIGO)¹⁵ o hipertensión arterial (HTA). A todos los pacientes con alteraciones analíticas compatibles con compromiso renal se les realizó biopsia renal percutánea con aguja gruesa guiada por ecografía. El material de la biopsia renal se estudió con microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Para la clasificación anatomopatológica se aplicaron los criterios ISN/RPS 2003¹¹.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables cuantitativas se expresaron

como media o mediana asociadas a la desviación típica dependiendo de si la variable seguía una distribución normal o no respectivamente. Las variables cualitativas se describen como frecuencias y porcentajes. Se estudiaron las asociaciones estadísticas mediante el test de Chi² o el test exacto de Fischer y el test de Mann Whitney. El análisis estadístico se realizó con el programa de IBM SPSS 22.0 para Windows. En todas las pruebas se ha considerado como límite mínimo de significación estadística una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

De conformidad con la ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, se mantuvo la confidencialidad de los archivos. No se solicitó consentimiento informado por escrito a los pacientes incluidos puesto que los datos médicos fueron codificados para preservar el anonimato. La validez ética de este estudio se otorga por el valor social que puede aportar, dado lo poco frecuente de la enfermedad que se reporta.

Resultados

Se incluyeron 16 pacientes, 11 mujeres. La mediana de edad al inicio de los síntomas fue 10,9 años $\pm$ 2,3 (rango 5,7-15,3) y al diagnóstico de la NL fue 12 años $\pm$ 2,3 (rango 7,2-15,4). Seis pacientes (37,5%) eran menores de 10 años. La mayoría eran caucásicos (62,5%), seguidos de hispanos (18,8 %), asiáticos (12,5%) y árabes (6,3%).

1. Manifestaciones iniciales

Con respecto a los primeros síntomas de la enfermedad, 8 pacientes (50%) presentaron manifestaciones musculoesqueléticas, 6 (37,5%) compromiso renal, 5 (31,2%) dermatológico y 4 (25%) hematológico. Cuatro pacientes (25%) presentaron fiebre y síntomas constitucionales (astenia, anorexia, y/o pérdida de peso).

Musculoesqueléticas

Ocho pacientes (50%) consultaron inicialmente por artralgiás y/o artritis. Un paciente fue inicialmente diagnosticado de artritis juvenil según los criterios del ACR¹⁶. Los pacientes con compromiso musculoesquelético al inicio eran de mayor edad (mediana 11,9 años vs 10,1 años) respecto a los que se manifestaron con otros síntomas, sin significación estadística.

Renales

De los 6 pacientes con afectación renal en el debut de la enfermedad, dos (12,5%) presentaron proteinuria aislada y dos (12,5%) insuficiencia renal. Un paciente consultó con macrohematuria recidivante y

proteinuria persistente, con diagnóstico inicial de Nefropatía IgA. Un paciente presentó microhematuria aislada. Cinco de estos pacientes (83%) asociaban en ese momento síntomas extrarrenales.

Dermatológicas

Cinco pacientes (31,25%) presentaron lesiones cutáneas como primera manifestación. En dos de ellos, fue la única sintomatología inicial en forma de lupus discoide y urticaria vasculítica. Un paciente presentó lesiones purpúricas y artralgias, diagnosticándose inicialmente de púrpura de Schonlein-Henöch. Dos pacientes presentaron rash malar asociado a artralgias y poliartritis.

Hematológicas

La trombocitopenia autoinmune fue la manifestación inicial en dos pacientes, con un año de evolución previo al diagnóstico de LES. Dos pacientes presentaron cuadros de microangiopatía trombótica aguda; una Púrpura Trombótica Trombocitopénica y un Síndrome Hemolítico Urémico Atípico. Un paciente presentó pancitopenia leve-moderada en analítica realizada como estudio de primer nivel por cuadro de acúfenos.

2. Evolución

Nefrológica

La forma más frecuente de compromiso renal fue la presencia de microhematuria asociada a proteinuria en rango no nefrótico, presente en 10 pacientes (62,5%). Dos de estos pacientes asociaban insuficiencia renal y un paciente HTA.

Cuatro pacientes presentaron proteinuria en rango

nefrótico, dos de ellos en el contexto de microangiopatía trombótica, otro en relación con un síndrome nefrótico y otro con microhematuria asociada. Una paciente mostró brotes recidivantes de hematuria macroscópica con proteinuria. Otra paciente presentó crisis hipertensiva con injuria renal.

La NL fue un hallazgo precoz. La mediana de tiempo entre el inicio de los síntomas del LES y el compromiso renal fue 6,3 meses $\pm$ 10,5 (rango 0-33,6).

Todos los pacientes fueron biopsiados al inicio de los síntomas renales excepto la paciente con crisis hipertensiva e insuficiencia renal por decisión paterna. La mediana de edad en el momento de la biopsia renal fue de 11,9 años $\pm$ 2,1 (rango 8,3-15,4) y la mediana de tiempo entre los primeros síntomas y la realización de la biopsia fue de 7,5 meses $\pm$ 10,4 (rango 1,4-35) (figura 1).

Empleando la clasificación de la INS/RPS del 2003¹¹ predominaron los grados III (46,6%) y IV (33,3%) (figura 2). Una paciente fue sometida a una segunda biopsia renal por mala evolución, pasando de un grado histológico I-II a un grado IIIa-V.

No se objetivó una relación significativamente estadística entre el hallazgo histológico y el compromiso renal o sistémico.

Inmunológica

Todos los pacientes presentaron al diagnóstico anticuerpos antinucleares positivos. La mediana de los títulos fue de 1/640 (rango 1/80-1/2560). Los niveles de C3 y C4 estaban disminuidos al diagnóstico en 14 pacientes (87,5%). La mediana del factor del complemento C3 fue 43,9 $\pm$ 25,9 mg/dl (rango 12,8-101) y del factor del complemento C4 6,5 $\pm$ 6,2 mg/dl (rango 2-24,4). En 8 pacientes (50%) el anticogulante lúpico fue positivo (tabla 1).

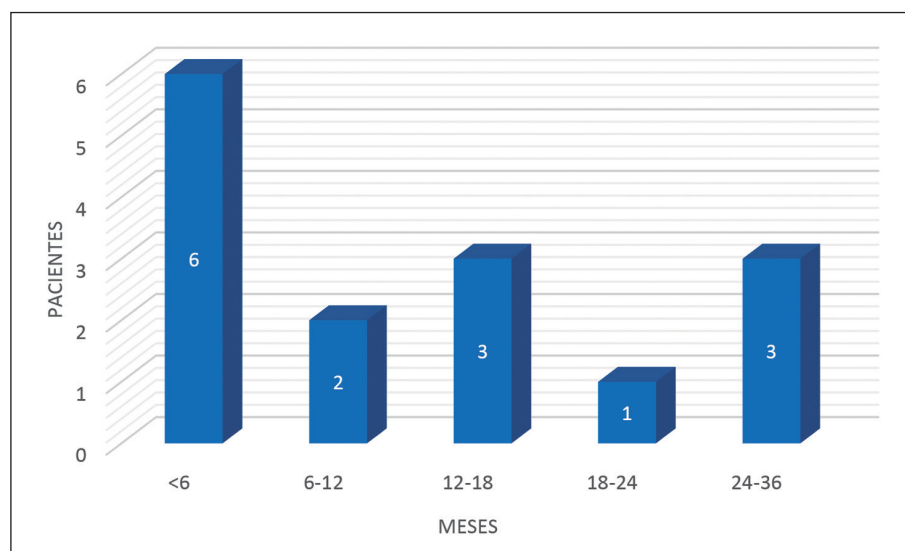


Figura 1. Tiempo (meses) entre los primeros síntomas de LES y la realización de la biopsia renal. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.

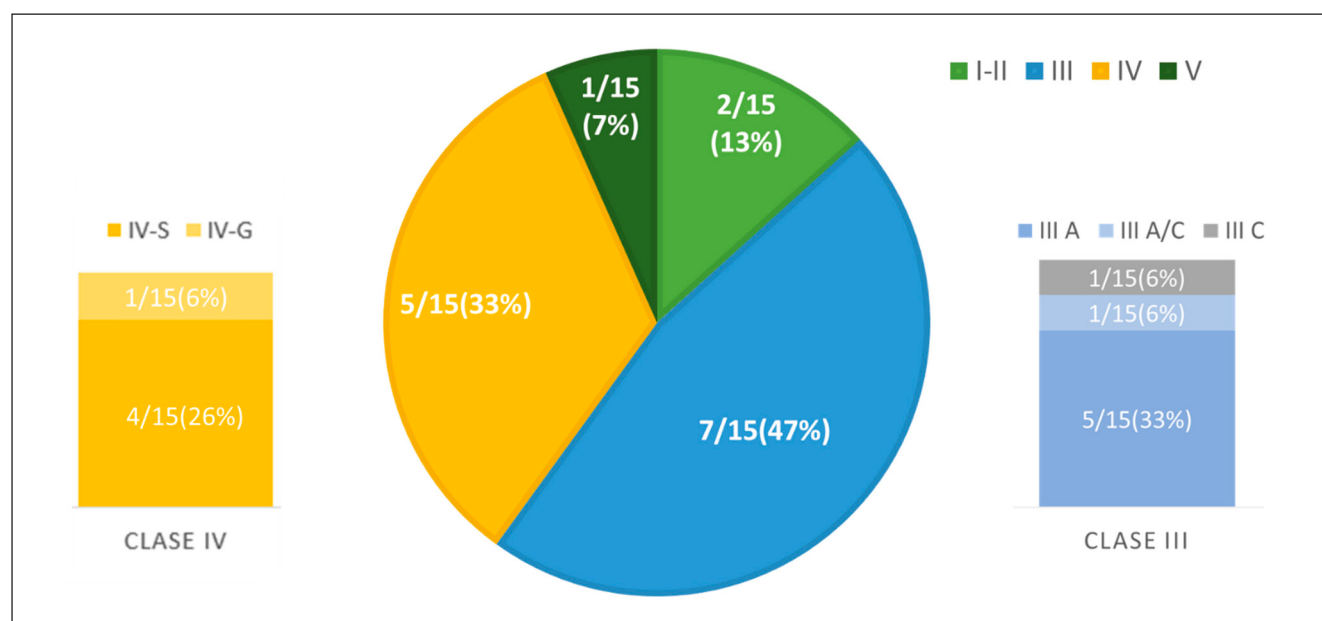


Figura 2. Compromiso histológico en la biopsia renal. Clasificación abreviada de la nefritis lúpica (ISN/RPS 2003): I (mesangial mínima), II (proliferativa mesangial), III A (focal con lesiones activas), III A/C (focal con lesiones activas y crónicas), III C (focal con lesiones crónicas), IV-S (difusa segmentaria), IV-G (difusa global) y V (membranosa).

No se objetivó correlación entre las alteraciones inmunológicas y el grado de compromiso renal o histológico.

Otros sistemas

El tiempo medio de seguimiento fue de 4,6 años $\pm$ 3,3 (rango 0,13-12,4). Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva ni falleció. Durante la evolución todos los pacientes presentaron compromiso de otros órganos o sistemas además del renal (tabla 2). El sistema musculoesquelético (81%) y dermatológico (68,7%) fueron los más frecuentes.

Once pacientes (68,7%) presentaron síntomas constitucionales. Se objetivaron alteraciones hematológicas en el 68,7% de los pacientes. La mitad de los pacientes presentaron síntomas neuropsiquiátricos. Cinco pacientes (31,2%) mostraron manifestaciones digestivas y cuatro (31,2%) alteraciones oftalmológicas u otorrinolaringológicas. El compromiso cardiológico fue excepcional. Once pacientes (69%) presentaron compromiso de ≥ 3 sistemas, además del renal, durante la evolución de la enfermedad. En el análisis estadístico, se objetivó una relación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el número de sistemas afectados y el descenso de C3 y C4, así como con el aumento de anticuerpos anti-ADN doble cadena (anti-dsDNA) al diagnóstico. No se objetivó ninguna relación entre el número de sistemas afectos y el grado de compromiso renal o histológico.

Tabla 1. Alteraciones inmunológicas

Marcador Inmunológico	n (%)
Anticuerpos Antinucleares positivos	16 (100%)
- Anticuerpos Anti-dsDNA positivos	14 (87,5%)
- Anticuerpos Anti ENA	
• Anti Ro	6 (38 %)
• Anti La	3 (19 %)
• Anti Sm	4 (25 %)
• Anti RNP	4 (25 %)
• Anti SCL-70	1 (6 %)
• Anti Jo-1	1 (6 %)
C3 bajo	14 (88%)
C4 bajo	14 (88%)
Anticoagulante lúpico positivo	8 (50%)

Discusión

La presentación inicial de la NL es variable, errática e insidiosa. La mediana de edad de presentación de nuestros pacientes fue de 10,9 años, con una edad mínima de 5,7 años. Estos datos concuerdan con la literatura, siendo el diagnóstico en menores de 5 años muy infrecuente y la edad media de presentación de 11-12 años^{3,17-19}.

Tabla 2. Compromiso de órganos y sistemas durante la evolución de la enfermedad

Nº de paciente	Síntomas generales	Músculo esquelético	Nefrológico	Dermato-lógico	Neuro-psiquiátrico	HEM	Cardio-lógico	Digestivo	ORL-OFT
1		Artritis	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar	Psicosis	Leucopenia Anemia	Pericarditis	Elevación enzimas hepáticas	Hipoacusia
2	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA	Urticaria Edema palpebral y labial Aftas orales	Ánimo depresivo	Anemia			
3		Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica		Cefalea Ánimo depresivo				
4	Astenia	Artralgias Artritis	Microhematuria Proteinuria nefrótica	Rash malar Aftas orales					
5		Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica HTA	Edema Exantema purpúrico					
6	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar Aftas genitales	Cefalea	Leucopenia Anemia			
7	Fiebre int.	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Rash malar		Leucopenia			
8	Astenia Anorexia Pérdida de peso Fiebre prolongada	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica	Aftas orales Rash malar					
9	Fiebre prolongada	Artralgias Mialgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA	Lupus discoide					
10	Astenia Anorexia Fiebre int.	Artralgias	Crisis hipertensiva	Hematomas	Hemicorea	Plaquetopenia			
11	Astenia Anorexia Febrícula	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica			Leucopenia Plaquetopenia Anemia			Vasculitis retiniana
12			Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA			MAT		Vómitos	
13	Astenia Anorexia Fiebre int.		Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA IRA		Crisis convulsiva	Leucopenia MAT			
14	Astenia Anorexia Pérdida de peso Febrícula	Artralgias Mialgias	Microhematuria Proteinuria nefrótica HTA IRA	Rash malar Caída de cabello Edemas Aftas orales	Crisis convulsiva Psicosis	Anemia		Vómitos Elevación enzimas hepáticas	Fotopsias
15	Astenia	Artralgias	Microhematuria Proteinuria no nefrótica IRA			Leucopenia Plaquetopenia			
16			Macrohematuria Proteinuria no nefrótica		Temblor	Anemia			Acúfenos

HEM (hematológico), ORL (otorrinolaringológico), OFT (oftalmológico), HTA (hipertensión arterial), IRA (injuria renal aguda), MAT (microangiopatía trombótica), Int. (intermitente).

Respecto al género, la relación mujer:varón de 2,2:1, similar a lo descrito en series pediátricas de NL; como la serie de *Caggiani M.* con una relación de 2,3:1²⁰ o la de *George J.* con una relación 3,5:1²¹.

En estudios previos se ha observado una mayor incidencia de NL en pacientes no caucásicos, con mayor prevalencia en población negra, asiática e hispanica^{1,7,8} así como una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes afroamericanos⁴. En nuestro estudio, donde más de la mitad de los pacientes eran caucásicos, no se objetivó una mayor gravedad de la enfermedad en los pacientes no caucásicos.

El motivo de consulta fue muy variable e inespecífico, predominando las manifestaciones musculoesqueléticas y síntomas constitucionales, que no siempre habían sido objeto de estudio, similar a lo descrito en la cohorte chilena de 31 pacientes de *González et. al*²². Cuatro pacientes tuvieron lesiones cutáneas intermitentes. Tres pacientes consultaron por síntomas más concretos que simulaban otras enfermedades, siendo inicialmente diagnosticados dos de ellos de trombocitopenia autoinmune y una de nefropatía IgA.

La NL suele ser una manifestación precoz del LES. En nuestros pacientes el compromiso renal se observó al inicio en poco más de un tercio de los pacientes, porcentaje algo menor que lo descrito en la serie de pacientes de la India publicada por *Samanta M.*¹⁸ que llegó a ser del 82,6%. Sólo el 23% de los pacientes de nuestro estudio presentaron compromiso renal dos años desde el diagnóstico, lo que coincide con otros autores^{23,24}. Comparado con series de adultos, también en éstos la presentación es temprana, diagnosticándose la mayoría durante el primer año del diagnóstico, observándose sólo un 10,5 % de NL entre el 1º y 5º años y menos del 5% después del 5º año del diagnóstico^{8,9}.

En nuestro estudio, la forma más frecuente de presentación de la NL fue la microhematuria con o sin proteinuria asociada. En la mayor serie española con 79 pacientes con NL¹⁷ las alteraciones iniciales de la nefropatía fueron: hematuria (82%), habitualmente asociada con proteinuria (75%) y en menor medida con síndrome nefrótico (49%). El 28% de los niños de dicho estudio estaban hipertensos y la misma proporción tenía insuficiencia renal.

Según lo descrito en la literatura las formas de nefritis tipo III y IV son las más frecuentes, constituyendo el 50-80% de todas las biopsias¹ tanto en series infantiles españolas^{17,25} como americanas^{26,27}. Coincidiendo con la literatura, en nuestra serie el 80% de las biopsias renales mostraron grado III y IV.

En pacientes adultos con NL, los valores de la creatinina sérica al momento del diagnóstico tienen una correlación positiva con el tipo histológico hallado en la biopsia renal²⁸. En nuestro estudio, no se objetivó una relación significativamente estadística entre el gra-

do de insuficiencia renal y el compromiso histológico.

Todos los pacientes presentaron compromiso de varios órganos o sistemas, además del renal, durante la evolución de la enfermedad. Algunos presentaron cuadros graves en forma de microangiopatía trombótica, compromiso del sistema nervioso central (hemiparesia, leucoencefalopatía, crisis convulsivas, psicosis), vasculitis retiniana, o pericarditis. En la cohorte estudiada por *Groot et al*²⁹, de 111 pacientes con LES pediátrico y un tiempo de evolución de 20 años de media, se observó que la mayoría de los pacientes tenían daño de varios órganos durante la evolución de la enfermedad (62%), sobre todo musculoesquelético, neuropsiquiátrico y renal. El tiempo de evolución de la enfermedad fue la principal variable asociada con el grado de daño orgánico, seguida de la presencia de anticuerpos antifosfolípido y la hipertensión arterial. En nuestro estudio el descenso de C3 y C4 así como el aumento de anticuerpos anti-dsDNA al diagnóstico fueron las únicas variables asociadas a un mayor compromiso sistémico.

Los anticuerpos anti-dsDNA son muy sensibles en el LES y su titulación se utiliza como marcador serológico de severidad de la NL. En el grupo de pacientes adultos con NL publicado por *Ali et al*²⁸, todos los pacientes con clases tipo III y IV tenían anticuerpos anti-dsDNA positivos y la mayoría con títulos mayores de 50 UI/ml. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con anti-dsDNA positivo fue del 80%, cifra similar a otras series (60-82,1%)^{18,20}. Sin embargo, ni los niveles de anti-dsDNA ni ninguna de las otras alteraciones inmunológicas analizadas en nuestros pacientes se correlacionó con un mayor grado de compromiso renal ni histológico.

Conclusión

La nefropatía lúpica es una manifestación precoz en los pacientes con LES pediátrico. En nuestro estudio sólo seis pacientes presentaban compromiso renal en el momento inicial, siendo más frecuente el inicio de síntomas inespecíficos como compromiso musculoesquelético, dermatológico o síntomas constitucionales.

En el momento del diagnóstico histológico la mayoría de nuestros pacientes tenían una NL avanzada (grado III o IV) sin que esto se correlacionara con mayor compromiso renal o sistémico.

El compromiso inmunológico fue el único marcador que se correlacionó de forma significativa con un mayor daño sistémico.

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 informa-

do: 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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Wenderfer SE, Eldin KW. Lupus Nephritis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):87-99.
- Pinheiro SVB, Dias RF, Fabiano RCG, et al. Pediatric lupus nephritis. *J Bras Nefrol*. 2019;41(2):252-65.
- Aggarwal A, Srivastava P. Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(2):182-91.
- Mina R, Brunner HI. Pediatric lupus-are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(1):53-8.
- Boneparth A, Ilowite NT; CARRA Registry Investigators. Comparison of renal response parameters for juvenile membranous plus proliferative lupus nephritis versus isolated proliferative lupus nephritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *Lupus*. 2014;23(9):898-904.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):345-64.
- Stichweh D, Pascual V. Lupus eritematoso sistémico pediátrico. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(4):321-9.
- González LA, Vásquez GM, Uribe O, et al. Nefropatía lúpica. Presentación clínica, clasificación y tratamiento. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(4):307-33.
- Imran TF, Yick F, Verma S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol*. 2016;20(1):1-13.
- Jebali H, Hajji M, Rais L, et al. Clinicopathological findings and outcome of lupus nephritis in Tunisian children: a review of 43 patients. *Pan Afr Med J*. 2017;27:153-62.
- Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: an assessment at 3 years. *Kidney Int*. 2007;71(6):491-5.
- Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, et al. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):556-62.
- 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.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):599-608.
- Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204-18.
- Gamir ML, Morcillo M. Artritis idiopática juvenil. Diagnóstico y clasificación. *An Pediatr Contin*. 2004;2:1-5.
- Gallego N, Málaga S, Quintela MJ, et al. Nefropatía lúpica en la infancia: estudio multicéntrico. *Nefrología* 1999;19:327-30.
- Samanta M, Nandi M, Mondal R, et al. Childhood lupus nephritis: 12 years of experience from a developing country's perspective. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):178-83.
- Wu JY, Yeh KW, Huang JL. Early predictors of outcomes in pediatric lupus nephritis: focus on proliferative lesions. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):513-20.
- Caggiani M, Halty M, Delfino L. Correlación clínico patológica y evolución de la nefropatía lúpica en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug*. 2016;87:12-20.
- George J, Sankaramangalam KP, Sinha A, et al. Lupus Nephritis in Indian Children: Flares and Refractory Illness. *Indian Pediatr*. 2018;55(6):478-81.
- González B, Elgueta S, Talesnik E, et al. Lupus eritematoso diseminado en la infancia. Estudio clínico y de sobrevida en 31 casos. *Rev Chil Pediatr*. 1984;55(4):238-44.
- Stephen M, Tullus K. Lupus Nephritis. The kidney and systemic disease. En: *Comprehensive Pediatric Nephrology*. Editorial Elsevier 2008;329-42.
- Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol*. 2014;3(2):16-23.
- Casado R, Lumbreras J, Muley R, et al. Evolución a largo plazo de la nefritis lúpica de inicio en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010;72(5):317-23.
- Szymanik-Grzelak H, Kuźma-Mroczkowska E, Małydyk J, et al. Lupus nephritis in children - 10 years' experience. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):248-54.
- Ferreira M, Orta N, Uviedo C, et al. Aspectos clínico epidemiológicos de la nefritis lúpica en pediatría. Estudio de 12 años. *Arch Venez Puer Ped*. 2014;77:60-4.
- Ali A, Mehmood A, Ali MU. Clinical profile of patients with biopsy proven lupus nephritis at a tertiary care hospital from Northern Pakistan, 1995 to 2012. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(1):77-82.
- Groot N, Shaikhani D, Teng YKO, et al. Long-Term Clinical Outcomes in a Cohort of Adults With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(2):290-301.