

Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica. Hospital Docente Pedro Borrás Astorga. Ciudad de La Habana. Cuba

Supervivencia en niños cubanos con Lupus Eritematoso Sistémico

Coto Hermosilla C.*, Varela Puente G. **, Hernández González V. *, Cantera Ocegüera D. ****, Damil Castro R. *****, Méndez Méndez M. *******

- * Especialista en Primer grado de Pediatría y segundo grado de Reumatología. Profesora Asistente Facultad Manuel Fajardo.
- ** Jefa del Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica. Pediatra Reumatóloga. Profesora Titular Facultad Manuel Fajardo. Dra. En Ciencias Médicas.
- *** Especialista de Primer Grado de Reumatología.
- **** Especialista de segundo grado de Reumatología. Profesor asistente Facultad Manuel Fajardo.
- ***** Especialista en primer grado en Reumatología.
- ***** Especialista en primer grado de Pediatría.

Resumen: Se reporta una serie de 58 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que debutaron antes de los 16 años y han sido seguidos en los últimos 16 años. Se tratan de 43 pacientes de sexo femenino y 15 de sexo masculino, la edad media de inicio de la enfermedad fue de 10.09 para las niñas y 9.20 para los niños. Las manifestaciones clínicas fueron semejantes a otros reportes siendo la artritis 82.7%, afecciones de piel 24.1%, renales 30.5%, neurológicas 25.6%, hematológicas 15.5% y serositis 13.7%. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 7.12 años en pacientes femeninas con rango de 6 meses a 22 años y de 6.54 años en varones con rango de 2 a 12 años han fallecido 4 pacientes. Se desconoce el paradero de 2 pacientes. Se ha usado terapia combinada de esteroides y citostáticos, de forma precoz y por tiempo prolongado. En pacientes graves se ha utilizado gamma globulina endovenosa con buenos resultados. La supervivencia, usando el método de Kaplan-Meier, fue de 95% a los 5 años y de 88% a los 10 y 18 años.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad muy poco común en niños. La incidencia en Estados Unidos se estimaba han 0.6 niños x 100.000, actualmente no hay datos totalmente confiable.(1,2,3,4,5,6)

Aproximadamente 10% de los pacientes de una clínica de reumatología pediátrica padecen de Lupus Eritematoso Sistémico.(7)

El inicio antes de los 5 años es raro, la mayoría de los pacientes se diagnostican en edad prepuberal y puberal. La relación femenino: masculino es de 3:1 antes de la pubertad, posteriormente por efecto

de las hormonas sexuales, las niñas se enferman más que los niños.(2,4,6,8,9,1,11,12,13)

Los niños presentan con frecuencia compromiso multisistémico grave, siendo la enfermedad más agresiva que en el adulto. (4,6,8,9,10,11,12,13)

Hace sólo unas décadas el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en niños era considerado como una sentencia de muerte y la alta mortalidad estaba relacionada con la rápida progresión de la enfermedad renal. (4,6,1,13,14,15,16,11,18)

El uso de los nuevos estudios serológicos inmunopatológicos e imagenológicos para

monitorear la actividad de la enfermedad (4,8, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33) la protección de la piel a las radiaciones ultravioletas (34,35) el uso de terapias combinadas (4, 25, 27, 31, 32, 33,36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 38, 49, 50, 51,5 2) así como el manejo adecuado de la insuficiencia renal, incluidos los trasplantes renales (53, 54, 55, 56) han variado de forma dramática el pronóstico y la supervivencia de los niños con Lupus Eritematoso Sistémico. (4,6,9-13,14,24,25,43-56,57,58, 59, 60,61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69)

Nuestro trabajo resume las características clínicas y evolutivas de 58 niños cubanos con Lupus Eritematoso Sistémico.

Material y Método

Se trata de un estudio observacional de una serie de pacientes pediátricos seguidos desde 1980 hasta 1996.

Pacientes.

La serie está formada por los pacientes con menos de 16 años de edad, diagnosticados en el Servicio Nacional de Reumatología Pediátrica del Hospital Pediátrico Docente Pedro Borrás Astorga de La Habana, Cuba, entre los años 1970 y 1996. Para este trabajo solo se incluyeron los pacientes que cumplían con los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) de 1982⁷⁰.

Todos los pacientes se hospitalizaron para su estudio, fueron seguidos con frecuencia mensual hasta su remisión y posteriormente de forma trimestral, o cada vez que fuera necesario si su estado lo requería, hasta el fin del estudio en noviembre 1996.

Método.

Se revisaron todas las historias clínicas retrospectivas y se creó una base de datos en que se recogieron datos epidemiológicos, clínicos, serológicos e histológicos. Las manifestaciones clínicas como rash malar, fotosensibilidad, rash discoide, úlceras orales, artritis, pleuritis, pericarditis, nefropatías, afección del SNC, anemia

hemolítica, linfopenia y trombopenia fueron definidas según los criterios de la ARA 70.

Se consideraron manifestaciones menores 53: fiebre, rash, úlceras orales, alopecia, artralgia, artritis, pleuritis, pericarditis, miositis, anemia moderada, leucopenia, aumento de la V.S.G, Coombs directo positivo más alteraciones serológicas; y manifestaciones mayores: Afección del riñón, del SNC, de pulmón, de miocardio, vasculitis, trombopenia autoinmune y anemia hemolítica autoinmune.

Se consideró recidiva la reaparición de manifestaciones clínicas y/o serológicas que hubieran desaparecido con el tratamiento impuesto.

Se emplearon las siguientes definiciones:

1. Lupus cutáneo crónico generalizado; lesiones cutáneas papulo-eritematosas o en placas, con cambios escamosos, hipopigmentación central y que provocan cicatrices y atrofia. Afectan cabeza, cuello, tronco y extremidades⁷¹.

2. Síndrome orgánico cerebral: diversos grados de compromiso de la memoria, apatía, pérdida de la orientación del intelecto o juicio, en casos severos agitación, delirio, estupor o coma⁷² una vez descartadas otras etiologías (drogas, infecciones, etc.). Los estudios serológicos más significativos realizados fueron los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos anti-ácido desoxinucleico, estudio del complemento hemolítico total e inmunocomplejos circulantes.

Se realizó biopsia renal en 33 pacientes con o sin manifestaciones clínicas renales. Los estudios inmuno-patológicos de las muestras obtenidas por biopsia renal percutánea, fueron realizados por microscopía óptica e inmunofluorescente por el mismo patólogo, en el Centro Nacional de Referencia de Anatomía Patológica del Hospital Hermanos Ameijeiras de Cuba. Sus resultados se clasificaron según los criterios morfológicos modificados de la OMS de 1982 para Nefritis Lúpica.(73)

Se precisó la fecha de diagnóstico y la fecha de la última consulta o de fallecimiento de cada paciente para el análisis de supervivencia, según el método de Kaplan-Meier.(74)

Regímenes terapéuticos.

Entre 1980 y 1996 se trataron 58 pacientes con los siguientes esquemas:

1. Hidroxicloroquina (7mg /kg/día) o cloroquina (4mg/kg/día) en pacientes con manifestaciones menores, con control oftalmológico semestral.

2. Prednisona (2mg/kg/día) combinada con azathioprina (2mg/kg/día) en pacientes con manifestaciones menores y con manifestaciones renales o sin ellas aunque con daño histológico mesangial por biopsia renal, pudiendo tener otras manifestaciones mayores.

3. Prednisona (2 mg/kg/día) asociada a ciclofosfamida endovenosa (750 mg/m²/dosis) mensual por 6 meses y trimestral por 2 años en pacientes con lesiones de glomerulonefritis focal, proliferativa difusa o membranosa, y/o con manifestaciones mayores graves como vasculitis, manifestaciones neurológicas y/o hematológicas severas.

La prednisona se mantuvo en todos los casos en dosis alta por 2 meses, reduciendo paulatinamente la dosis hasta mantenerla en 0.5mg/kg en días alternos durante 3 o 4 años. La azathioprina se usó por un periodo de 3 años.

En los pacientes que no respondieron a estos tratamientos, y con grave riesgo para su vida se administraron pulsos de metilprednisolona (15 mg/kg/dosis, 3 días) y/o gammaglobulina endovenosa a 400 mg/kg/día por 5 días y mensualmente hasta completar 6 meses.

Análisis estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el programa *Microsoft Graph*, incluyó el análisis descriptivo de las manifestaciones clínicas epidemiológicas y serológicas.

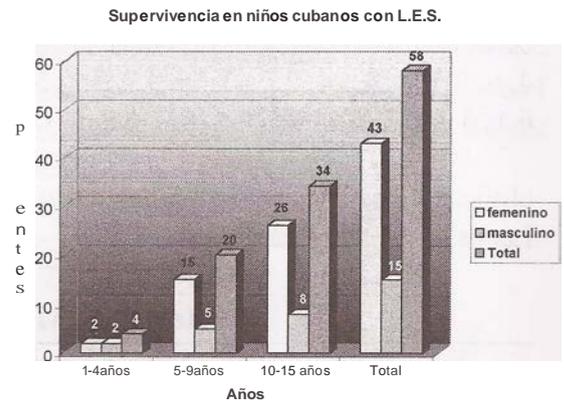
El estudio de supervivencia se efectuó por el método de Kaplan-Meier. (74)

Resultados

La serie estudiada estaba compuesta por 43 niñas con edad media en el momento del diagnóstico, de 10.09 ± 2.9 años (rango 2-15). El grupo

de niños tuvo una edad media de 9.20 +- 2.98 años (Rango 4-14). Solo 4 pacientes (6.8 %) se diagnosticaron antes de los 4 años, mientras que 36 pacientes (62 %) lo fueron entre 10 y 15 años. La relación masculino : femenino fue de 1:1 en menores de 4 años, y se mantuvo en 3:1 en los grupos de 5 a 9 años y de 10 a 15 años. (Gráfico 1)

Gráfico N° 1 Edad y Sexo de 58 niños con LES



Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la artritis (82,7%) y las lesiones cutáneas (74,1%). En 27 pacientes (30.5%) se detectaron manifestaciones renales. En 15 pacientes (25.6%) hubo ulceraciones orales y en otros 15 pacientes (25.6%) se presentaron manifestaciones neurológicas que abarcaron desde trastornos de conducta hasta el coma. En 9 pacientes (15.5%) se encontraron alteraciones hematológicas. En 8 pacientes (13.7%) se observó serositis.

Los estudios serológicos más significativos fueron anticuerpos anti-nucleares y anti-ADN con un 96,2% y un 85,1% de positividad al inicio de la enfermedad, así como complemento hemolítico total (CH50) disminuido en 86% y los inmuno

complejos circulantes aumentados en 100% de los pacientes.

Se realizó biopsia renal a 33 pacientes, con o sin alteraciones en el sedimento urinario con los siguientes resultados (Gráfico 2) un paciente solamente tenía depósitos por inmuno fluorescencia (grado I-b); con lesión mesangial (grado II) se detectaron 16 pacientes, 9 con engrosamiento

Gráfico 2 Nefropatía lúpica en niños con LES (n=33)
Supervivencia en niños cubanos con LES

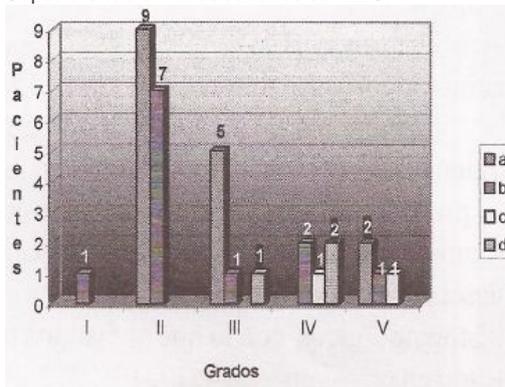
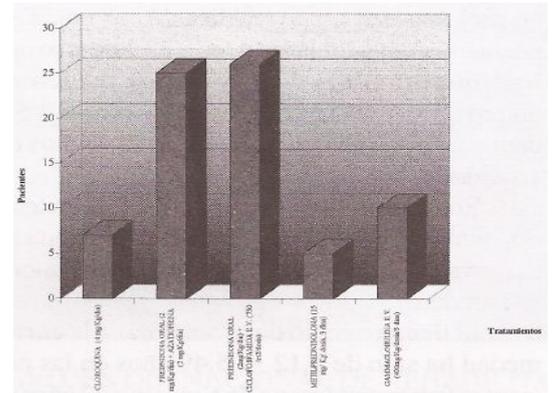


Gráfico 3 Tratamiento en niños con LES (n=58)



mesangial (II-a) y 7 con moderada hiperplasticidad (II-b). En 7 pacientes se encontró glomerulonefritis segmentaria focal (grado III), 5 con lesiones activas necrotizantes (III-a), 1 con lesiones activas escleróticas (III-d) y 1 con lesiones activas (III b). En 5 pacientes las lesiones correspondieron a glomerulonefritis difusa (grado IV), 2 con lesiones activas necrotizantes (IV-b), 1 con lesiones activas y escleróticas (IV-d) y 2 con lesiones escleróticas (IV-d). En 4 Pacientes la nefropatía se clasificó como nefritis membranosa (grado V), 2 de forma pura (V-a), 1 asociada con lesiones mesangiales (V-b), y una asociada con nefritis focal (V-e).

En nuestra casuística 51.5% de los pacientes tuvieron nefropatía grado I y II, mientras que el 48.5% se clasificó en grados de mayor severidad. En el 100% de las muestras hubo daño histológico renal.

En relación con el tratamiento impuesto (Gráfico 3), a 7 pacientes se les administró cloroquina (4mg/kg/día), 4 han evolucionado sin recidivas, en 2 se desconoce su paradero, y 1 paciente con Lupus Cutáneo Crónico tuvo una recidiva con síndrome nefrótico, al realizársele biopsia renal, presentaba nefritis mixta membranosa y mesangial por lo que se inició tratamiento con prednisona y ciclofosfamida según el esquema establecido, ha evolucionado satisfactoriamente en los últimos 10 años.

En 25 pacientes, 17 con nefropatía mínima se impuso tratamiento combinado de prednisona

y azathioprina, 21 pacientes han evolucionado favorablemente, sin recidivas, se han mantenido con dosis bajas de prednisona, y azathioprina por 3 años. Los otros 4 pacientes tuvieron recidivas, en 1 paciente con manifestaciones vasculíticas importantes lesiones centro mesangiales se utilizó prednisona oral y ciclofosfamida endovenosa (esquema 3), lleva 10 años sin actividad; otro paciente tuvo 2 recidivas con hipertensión arterial y hematuria, a pesar de la lesión histológica mesangial por lo que se usó ciclofosfamida EV y bolos de metilprednisolona por 6 meses, actualmente se encuentra bien con 11 años de evolución; el tercer paciente con nefritis mesangial y lupus cutáneo crónico presentó una recidiva con vasculitis y síndrome orgánico cerebral (psicosis, convulsiones y coma), se usó gamma globulina endovenosa con buen resultado, tiene 4 años de evolución sin secuelas neurológicas ni signos de actividad; la cuarta paciente, con nefropatía mesangial, ha presentado 2 recaídas, signos de neurolupus, ha desarrollado síndrome nefrótico por lo que se utilizó tratamiento con ciclofosfamida endovenosa y gammaglobulina a altas dosis, lleva 3 años de evolución.

El régimen terapéutico de prednisona y pulsos de ciclofosfamida EV, se utilizó en 26 pacientes, 16 de ellos con nefritis severa y 10 con manifi-

festaciones orgánicas severas. Han fallecido 4 pacientes (1 por liposarcoma, 2 por insuficiencia renal, 1 por sepsis generalizada). De este grupo, 10 pacientes han tenido recidivas, 4 con manifestaciones neuropsiquiátricas, en 5 pacientes se utilizó metilprednisolona y en 10 pacientes gammaglobulina endovenosa. Los otros 12 pacientes se han mantenido estables sin signos de actividad.

En nuestra cohorte de 58 niños, 37 han tenido evolución favorable, 15 han presentado recidivas, 4 han fallecido y en dos se desconoce su paradero.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad ha sido de 7,12 +/-5.49 años en las pacientes femeninas (rango de 6 meses a 22 años) y de 6.54+/- 3.82 años (rango 2 años a 12 años) en pacientes masculinos.

La supervivencia usando el método de Kaplan-Meier fue de 95% a los 5 años y de 88% a los 10 años y 18 años. (Gráfico 4)

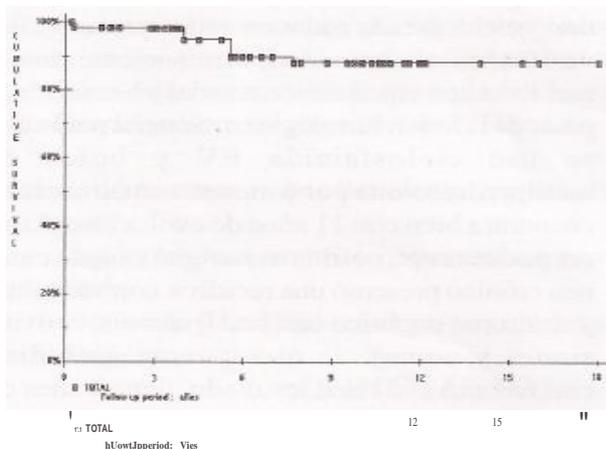


Gráfico 4. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier) de 58 niños cubanos con L.E.S.

Discusión

Nuestros resultados respecto a la edad de comienzo del Lupus Eritematoso Sistémico en la infancia se corresponden con lo reportado 1-13, siendo más frecuente en edad prepuberal y puberal. La relación femenino : masculino, 1:1 en menores

de 4 años se va incrementando a favor del sexo femenino hasta 3: 1 en edades mayores lo que denota la influencia de factores hormonales sexuales.(75, 76, 77)

La frecuencia de las manifestaciones clínicas coincide con otros autores.(2,4,5,8-13,15)

La presencia de manifestaciones renales siguiendo los criterios de la ARA 70, no es capaz de predecir la nefritis silente por lo que consideramos que la presencia o no de nefropatía debe descartarse o confirmarse por estudios inmunohistopatológicos, con lo que apoyamos lo planteado en otros reportes. (4, 17, 19, 21, 24, 25, 28,29, 31, 32, 33, 58, 78, 79, 80 , 81, 82-85)

Las manifestaciones neurológicas abarcan en nuestros pacientes y en otros estudios revisados (4,6-12,15,18,23,38-40,57,72,77,81) el amplio abanico de neurolupus desde cefalea y trastornos de conducta hasta el coma, y no solo los criterios de psicosis y/o convulsiones aceptados por la ARA 70.

Los estudios inmunológicos con positividad de anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-DNA de doble cadena, así como la disminución del complemento hemolítico total CH-50 y la elevación de los inmunocomplejos circulantes, se corresponden con lo reportado y son, en parte, la demostración de los procesos patogénicos involucrados en el L.E.S.(11-14, 15,20-27,52,78,84) Consideramos que sería importante y útil en estudios futuros realizar mediciones de productos biológicamente activos del complemento 27. Esto ayudaría a detectar precozmente el desencadenamiento de la cascada del complemento, lo que inicia el proceso inmunohistológico que lleva a la recidiva y modificar oportunamente la terapéutica.

La realización de la biopsia renal de forma precoz y en todo paciente lúpico es controversial (4,17,20,24,28,29,50,52,79-84) algunos autores se basan en el valor predictivo de los hallazgos clínicos y de laboratorio, para asociarlos a una u otra lesión histológica renal. Otros la consi-

deran indispensable para detectar las alteraciones histológicas incipientes. Dada la etiopatogenia planteada en la enfermedad, es lógico pensar que muchos pacientes sólo comenzarían el tratamiento cuando el daño fuera más severo y produjera manifestaciones clínicas, o de laboratorio más evidentes. Miyata 84 en su reporte encontró depósitos electrodensos por microscopía electrónica y depósitos de Igs y C por inmunofluorescencia en todos los pacientes estudiados sin compromiso clínico renal, lo que está acorde con nuestro resultado de positividad en el 100% de los pacientes biopsiados. Nossent y col (24) a su vez plantean que no encontraron correlación entre parámetros serológicos y la clasificación de la biopsia renal, por lo que concluyen que los marcadores de la actividad de la enfermedad no reflejan el monto de la lesión renal como mediodiagnóstico

En relación con los esquemas terapéuticos, es conocido, que tienden a cambiar el curso de la enfermedad y mejoran el pronóstico y la supervivencia. (11,14, 16, 17, 26, 29, 36-54) Consideramos que un tratamiento agresivo y precoz es fundamental para evitar la progresión del daño renal, ahora bien ¿qué pacientes evolucionarán hacia formas de nefritis más graves o no? ¿Qué determinantes genéticas pueden influir en la variabilidad de un paciente a otro? En un futuro, con estudios más avanzados, se podrá, quizás, predecir la evolución individual y ser más eficiente y menos agresivo en el tratamiento. No podemos olvidar que la enfermedad causa daños por si misma pero los medicamentos utilizados son tan agresivos que una gran parte del daño acumulado se debe, a largo plazo, a la terapia instaurada. (28, 29, 42, 49,52, 53, 59, 64, 86, 87)

La utilización de azathioprina y ciclofosfamida oral o endovenosa asociada a prednisona, así como los pulsos de metilprednisolona son reconocidos por todos 23, 26, 28, 29, 36, 44, 48-50, 52, 53, 63,80 y nos permitieron tener resultados favorables en nuestro estudio. El uso de gammaglobulina E.V. a altas dosis, cuya eficacia

es reconocida, en algunos reportes (39,45, 46) corrobora nuestra experiencia positiva en pacientes críticos.

La supervivencia de pacientes con L.E.S. ha mejorado en las últimas décadas. (10,14, 15, 26,56-64,86) En adultos se plantea que 85% viven al menos 5 años después del diagnóstico y el 75% hasta 10 años 63 lo que es inferior a nuestra cifra de 95% a los 5 años y 88% a los 10 años y más, con solo 4 fallecidos en 16 años de seguimiento de nuestros 58 pacientes. En estudios de grupos infantiles, Bouncompagni 10 con 30 pacientes seguidos 8 años tiene 5 fallecidos, Levy y col (14) en Francia, de 118 niños 30 tuvieron evolución desfavorable con 17 fallecidos. En varios estudios se plantea la incidencia de factores socioeconómicos en la supervivencia de pacientes con L.E.S. (14, 15, 56, 62, 88) En nuestro país, la posibilidad de una atención médica universal y gratuita con condiciones socioeconómicas y culturales diferentes a los demás países en desarrollo, en el sentido de una mayor equidad y distribución social y con un seguimiento médico riguroso y sistemático tiene indudablemente una influencia decisiva en la supervivencia de nuestros niños con lupus Eritematoso sistémico.

En la conclusión, creemos que dado el pronóstico grave el Lupus Eritematoso Sistémico en niños, una vez establecido el diagnóstico, se debe detectar precozmente la existencia de daño renal y ser agresivos en la terapéutica para evitar el avance de la enfermedad mientras no tengamos estudios genéticos que nos permitan predecir la variabilidad clínica de cada paciente.

Bibliografía

- 1 Siegal Mas, Lee SL. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *SemArthritis Rheum* 1973; 3: 1-54.
- 2 King KK, Konreich HK., Berstein BH, Singen BH, Hanson V. the clinical spectrum of systemic lupus erythematosus in childhood. *Arthritis Rheum*

- 1997; 20: 287-294.
- 3 Fessel WJ. Systemic lupus erythematosus in the community. *ArchintMed* 1981; 134: 1027-1031.
- 4 Emery H. clinical aspect of systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatric Clin North Am* 1986; 33(5): 1177-1190.
- 5 Martínez-Cordero E, Vega-Avila E, Negrete-García MC, Zamudio-Cortes P, Aguilar-Fausto I. Trombocytopenic purpura and hemolytic anemia in children with generalized lupus erythematosus. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48(7): 463-468.
- 6 Lehman TJA. A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatric Clin North Am*. 1995; 42: 1223-1237.
- 7 Gore AB. Epidemiology of rheumatic disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 449-454.
- 8 Jacobs J. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatric* 1963; 32: 257-264.
- 9 Lehman TJA, McCurdy DK, Berstein B H, Hanson V, King KK, Landing B et al. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83: 235-239.
- 10 Buoncompagni A, Barbaro GC, Pistora V, Fasee L, Miscalizi C, Gusmano R. et al. Childhood systemic lupus erythematosus: a review of 30 cases. *Clin Rheumatol* 1991; 10(3): 348-354.
- 11 Siamopoulou-Mayridar A, Mavridis AK, Dimou G, Drosos A. Clinical and serological spectrum of systemic lupus erythematosus in Greek children. *Clin Rheumatol* 1991; 9: 425-430.
- 12 Barrán K S, Sylverman ED, González J, Reveille ID. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 348-354.
- 13 Pande I, Sekharan NG, Kailash S, Uppal SS, Sing RR, Kumar A et al. Analysis of clinical and laboratory profile in Indian childhood systemic lupus erythematosus and its comparison with SLE in adults. *Lupus* 1993; 2(2): 83-87.
- 14 Levy M, Montes de Oca M, Claude-Babron M. Unfavorable outcomes (end-stage renal failure/death) in childhood onset systemic lupus erythematosus. A multicenter study in Paris and its environs. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12 Suppl 10: 563-568.
- 15 Chandrasekar AN, Rajendran CP, Ramakrishnan S, Madhavan R, Parthiban M. Childhood systemic lupus erythematosus in South India. *Indian J. pediatric* 1994; 61(3): 223-229.
- 16 Pollack VE, Pirani CL, Kark RM. Effect of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulonephritis. *J. Lab Clin Med* 1961; 57: 495-498.
- 17 Hagg W, Bourke E, Stickler G. Treatment of systemic lupus erythematosus complicated by nephritis in children. *Pediatrics* 1967; 40: 822-827.
- 18 Cassidy JT, Sullivan DB, Peltz RE. Lupus nephritis and encephalopathy: prognosis in 58 children. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 315-322.
- 19 Hill G S, Hinglais N, Tron F, Baclif. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *A M J Med* 1978; 64: 61-79.
- 20 Miller ME, Magilary D., Warren W. R., the immunologic basis of lupus. *Pediatrics* 1986; 33: 1191-1201.
- 21 Pillemer S. R., Austin H.A., Tsokos G.C., Balow J.E. Lupus nephritis: association between serology and renal biopsy measures. *J. Rheumatol* 1988; 15 : 284- 288
- 22 Couser W.G. Mediation of immune glomerular injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990; 1: 13-18.
- 23 Boumpas D.T., Patronas N .J., Dalakas M.C., Hakim C.A., Klippel J.H., Balow J.E.. Acute transvers myelitis in the systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 88-92
- 24 Nossent J.C., Henzen-Logmans S.C., Vroom T.M., Huysen V., Berden J.H., Swaak A.J. Relation between serological data at the time of biopsy and renal histology in lupus nephritis. *Rheumatol. Int.* 1991; 11: 77-92.
- 25 McCurdy D.K., Lehman T.J., Berstein B., Hansson V., King K.K., Nadorra R et al. Lupus nephritis: Prognostic factor in children. *Pediatrics*

- 1992; 89: 240-246.
- 26 Hashimoto H., Sugawaro M., Tsuda H., Kabasawa K., Hirose S. Studies on the outcome of lupus nephritis according to term treatment employing different modes of immunotherapy. *NipponJinzo gakkaiishi* 1992;34(9): 1003-1009.
- 27 Porcel M, Vergani D. Review of Complement and lupus. Old concepts and new direction. *Lupus* 1992; 1:343-349.
- 28 .A., Boumpas D.T., Vaughan E.M., Balon J.E. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis contribution of clinical and histologic data. *Kidney Int.* 1994; 45: 544-550.
- 29 Barri J, Fessler BJ, Boumpas DT. Severe mayor organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheum Dis Clin North Amm* 1995;21(1): 81-94.
- 30 Falcini F, De Cristofaro MT, Ermini M, Guarnieri M, Massai G, Olmastroni Metal. Regional Cerebral Blood Flow in Juvenila Systemic Lupus erythematosus: A Prospective SPECT Study. *J Rheumatol* 1998; 25; 583 -588.
- 31 Davis JC, Tassiulas IO, Boumpas DT. Lupus Nephritis. *Curr Opin Rheumatol* 1996 ; 8:415-423.
- 32 Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney: disease. *Lupus* 1998; 7:618-621.
- 33 Crane M, Pucino F, Sebring N, Irby D, Perry M, Mattiko Metal. The Interdisciplinary team: s approach to lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7: 660-665.
- 34 Wived O. Johanson PB, Sturfelt G. Standardized ultraviolet-A exposure provokes skin reaction in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:247-250.
- 35 Baumester LL, Nicol NA. Pediatrics lupus and the role of sun protection. *Pediatrics Nurs* 1994; 20: 371-375,.
- 36 Austin H.A, Klippel K, Balow JE. Le Riche NG, Steinberg AD, Platz PH et al. Therapy of lupus nephritis: controlled treat of prednisona and citotoxic drugs. *N Engl Med* 1996;314: 614-619.
- 37 Boumpas DT, Barez S, Klippell JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocitopenia in systemic lupus etythematosus. *Ann Inter med* 1990: 112: 647-677.
- 38 Boumpas DT, Yamada H, Patronas NS, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *QJM Quartely JMed* 1991;81:1-10.
- 39 Sturfelt G, Mouse F. Johnson H. Recurrent cerebral infarction and the antiphospholipid syndrome: Effect of intravenous gamma globulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1990;49:939-942.
- 40 Ballati G, Tuccioarone L, Diamante A, Frangello E, Chiaramida N. The efficacy of cyclophosphamide bolus therapy in a girl with systemic lupus etythematosus with anephritis onset. *Minerva Pediatrics* 1991;43: 573-576.
- 41 Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Klippel JM, Stienberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolosa versus two regirns of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-745.
- 42 Miller MC. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(5): 693-699.
- 43 Lheman TJ. Current concepts in immunosuppressive drug therapy. *J Rheumatol Suppl* 1992; 33(1) :20-22.
- 44 Leonkide MR, Shattuk MA. Intravenous cyclophosphamide in lupus nephritis. *J Intraven Nurs* 1993; 16:23-27.
- 45 Maier WP, Gordon DS, Howard RF. Inravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus associated with thrmboцитopenia. *Arthrtis Rheum* 1990;33: 1233-1239.
- 46 Winder A, Molad Y, Ostfeld I, Kennet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose intravenous immunoglobulin report of 2 cases. *J Rheumtol* 1993;20:495-498.
- 47 Abud-Mendoza, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R, Gonzalez_Amaro R. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus etythematosus.

- JRheumatol1993;20: 731-733.
- 48 Witte T, Schaumann D, Hein R, Neuman KH, Koch KM, Deicher H, Schmidt RE. Cyclophosphamide bolus therapy in lupus nephritis. status of clinical study. *Immun Infeckt* 1993; 21 Suppl: 24-26.
- 49 Donadío JV Jr, Glasock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *AMJ Kidneys Dis* 1993; 21:239-250.
- 50 Krause I, Banck M, Kopolovic J, Afek A, Goldberg I, Tomer Y, Schoenfeld Y. Abrogation of experimental systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome with intravenous gamma globulin. *J Rheumatol* 1995; 22: 1068-1073.
- 51 Esdaile JM, Joseph L, Mackenzie T, Kashgarian M, Hayslett JP. The benefit of early treatment with immunosuppressive agent in lupus nephritis. *J Rheumatol* 1994; 21:2046-51.
- 52 Boumpas DT, Austin H, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin M. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 1 *Ann Intern Med* 1995; 122:940-950.
- 53 Yebra M, Vargas J A, Gea Banaloché JC, Romero Y. Tratamiento del lupus Eritematoso sistémico. *Rev Glin Esp* 1995; 195:50-61.
- 54 Glinzer EM, Felson DT, Antony JM, Anderson JJ. Hypertension increase the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993;20: 1694-1700.
- 55 Fox L, Zager PG, Harford AM, Smith SM. Lupus nephritis in a pediatric recipient. *Pediatric Nephrol* 1992; 6:467-469.
- 56 Lee BN, Yap HK, Yip WE. A ten year review of systemic lupus erythematosus in Singapore children. *Aust Pediatr J* 1987; 23:467-469.
- 57 Hanly GJ. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Balliere's Clin Rheumatol* 1998; 12:415-431.
- 58 Esdaile JM. Current role of renal biopsy in patients with SLE. *Balliere's Clin Rheumatol* 1998; 12:433-448.
- 59 Prisner M, Wallace DJ, Nessin S, Metzger AL, Klingberg JR. Lupus erythematosus in the 1980's: A survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:51-64.
- 60 Lehman TJ. Logterm outcome of systemic lupus erythematosus in childhood. What is the prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:921-930.
- 61 Awaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res* 1992; 22:190-195.
- 62 Massardo L, Martínez ME, Jacobell S, Villaroel L, Rossenberg H, Rivero S. Survival of Chilean patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24: 1-11.
- 63 Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1492-1499.
- 64 Boumpas DT, Fessler BJ, Austin HA, Balow JE, Klippel JH, Locksin MD. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2. *Ann Intern Med* 1995; 12:42-51.
- 65 Gladman D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8:430-437.
- 66 Petri M. Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Am Fam Physician* 1998; 57(11) 2753-2759.
- 67 Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N and Martini A. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998;25:572-575.
- 68 Klein Gitelman MS, Pachman LM. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *J Rheumatol* 1998; 25: 1995-2002.
- 69 Petri M. Measures of disease activity, damage, and health status :The Hopkins Cohort experience. *J Rheumatol* 1999;26: 502-503.
- 70 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25: 1271-1277.
- 71 Callen JP. Mucocutaneous changes in patients

with lupus erythematosus. The relationship of these lesions to systemic disease. *Dis Clin North Am* 1988; 14: 79-97.

72 West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 129-158.

73 Churg J, Sobin LH. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease. Tokyo Igaku-Shoin 1992; 127-149.

74 Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.

75 Sequeira JF, Reser G, Greenstein B. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. *Lupus* 1993; 2: 315-317.

76 Font J, Cervera R, Navarro M, Palla L. Systemic lupus erythematosus in men: clinical and immunological characteristics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1050-1052.

77 Locksin MD. Ocasional series why women? *Lupus* 1997; 6: 625-632.

78 Blanco FJ, de la Mata J, Gómez Reino JJ, Corrales A, Rodríguez Valverde U, Rosas JC et al. Manifestaciones clínicas y serológicas en 307 pacientes españoles con lupus eritematosos sistémico. Comparación con otros grupos étnicos. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 534-540.

79 Golbus J, Me Cune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-242.

80 Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE, Klippel JH. Predicting renal outcomes

in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histological data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-548.

81 Esdaile JM, Fedgram N, Quintal H, Suissa S, Hayslett JP, Kasagasian M. Predictors of one year outcome in lupus nephritis: the importance of renal biopsy. *Q J Med* 1991; 81: 907-918.

82 Ginzler EM., Antoniadis I. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus, measures of disease activity and long term complications. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 4(5): 672-680.

83 Me Cuskey RT. The value of the renal biopsy in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 867-870.

84 Miyata M. Clinical and pathological study of lupus nephritis without clinical renal involvement. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993; 35(9): 1051-1058.

85 Oberle GP, Helmen U, Stahl RA. Die lupus nephritis. *Internist* 1995; 36: 236-243.

86 Gladman DD. Prognosis of SLE and factors that affect it. *Curr Opin Rheumatol* 1992; 3: 789-796.

87 Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortín P, Liane M, Urowitz M et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 363-369.

88 Ward MM, Pyun E, Studensky S. Long term survival in systemic lupus erythematosus. Patients characteristics associated with poor outcomes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 274-283.