

## ASPECTOS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS DE LA NEFRITIS LÚPICA EN PEDIATRÍA. ESTUDIO DE 12 AÑOS.

Madyory Ferreira (1), Nelson Orta (1), Clara Uviedo (1), Valerio Coronel (1), Elsa Lara (1) María Ortega (1), Luis Domínguez (1), Haydee Marcano (1), José Atahualpa Pinto (2), Sandra Romero (2), Annie Planchart (2)

Recibido: 29/1/2014  
Aceptado: 2/6/2014

### RESUMEN

**Introducción:** La Nefritis lúpica (NL) es una complicación frecuente del Lupus Eritematoso Sistémico en niños y adolescentes; comparado con pacientes adultos, los daños son más severos y la remisión menos frecuente. Objetivo principal: describir aspectos clínicos y epidemiológicos de la NL en pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital de Niños de Valencia.

**Métodos:** Investigación de tipo cuantitativa, no experimental, descriptiva y retrospectiva.

**Resultados:** Muestra: 21 pacientes, 13 adolescentes (62%), 15 hembras (71%); lesión histopatológica más frecuente: glomerulonefritis Difusa (Clase IV de la clasificación de la OMS); clínica predominante: edema, afecciones de piel y artritis; en la mayoría de los pacientes se evidenciaron alteraciones hematológicas, inmunológicas y del examen de orina. Se observó co-morbilidad asociada en un número importante de casos con afectación más frecuente del sistema nefrourológico y hematológico. Fallecieron 4 pacientes y hubo remisión de la sintomatología, de grado variable, en los otros casos, durante un periodo de seguimiento de 7 meses a 8 años (X:4.2±3.62).

**Conclusiones:** La presente serie de NL muestra que se presenta más frecuentemente en adolescentes, del sexo femenino, con clínica predominantemente en piel y articulaciones; La glomerulonefritis difusa es la forma histológica más frecuente. El tratamiento fue diverso y la sobrevida global fue de 17 pacientes (71 %) durante un periodo de seguimiento de 4.2 años. La NL es una patología compleja en la edad pediátrica y su diagnóstico precoz, clasificación y manejo son importantes para el pronóstico.

**Palabras Clave:** nefritis lúpica, lupus, glomerulopatías.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF LUPUS NEPHRITIS IN PEDIATRICS. A 12 YEARS STUDY.

**Introduction:** Lupus nephritis (LN) is a common complication of Systemic Lupus in children and adolescents; in these age groups, kidney damage is more aggressive, symptoms are more severe and remission is lower, compared with what occurs in adults.

**Methods:** The objective was to describe clinical and epidemiological aspects of LN in patients attended at the Pediatric Nephrology Service, Children's Hospital of Valencia - Venezuela. The investigation was quantitative, not experimental, descriptive and retrospective.

**Results:** 21 patients, 13 adolescents (62%), 15 female (71%). Diffuse Glomerulonephritis (Class IV Lupus Nephritis of WHO classification) was the most frequent lesion; clinical manifestations at presentation were edema, skin lesions and arthritis. Other manifestations: blood disorders, immune and urine alterations on admission. Co-morbidity associated was more frequent in the nephrourological and hematological systems. 4 patients died and remission of symptoms, of variable degree, was seen in the other cases.

**Conclusions:** This series of LN in pediatrics shows that it is more frequent in female adolescents with clinical manifestations in skin and joints. The most frequent lesion is diffuse glomerulonephritis. Treatment was variable and the total survival of patients was 71% (17 patients) during a follow up of approximately 4.2 years. Lupus nephritis is a complex pathology in pediatric ages and its early diagnosis, proper histopathologic classification and adequate therapeutic management are important in terms of quality of life, prognosis and survival of patients

**Key words:** lupus nephritis, lupus, glomerulopathies.

### INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune de evolución crónica, que puede afectar múltiples órganos, aparatos y sistemas, siendo causa de letalidad importante. Su presentación clínica, evolución y pronóstico varían y la progresión puede ser relativamente lenta o rápidamente deletérea (1-3). A nivel mundial, se estima en aproximadamente 5.000.000 las personas que tienen algún tipo de Lupus y más de millón y medio de norteamericanos presentan LES. Las estadísticas varían por países, encontrándose que en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100.000 habitantes, con mayor incidencia

entre la población hispana y afroamericana. En América Latina, existen muy pocos reportes sobre la epidemiología del LES (4-8). Se presenta más frecuentemente en el sexo femenino que en el masculino y cerca del 90% de los casos corresponde a mujeres en edad fértil (9-16).

El LES es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar varios sistemas: hematopoyético, sistema nervioso central, renal, etc. y se estima que 60% de los pacientes pudieran presentar afectación nefrológica, con proteinuria, hematuria, leucocituria o elevación de creatinina en las fases iniciales (17-20). La Nefritis Lúpica (NL) es el daño renal que se produce por la actividad lúpica, comprometiendo el funcionalismo renal. Se caracteriza por la presencia de depósitos inmunes que pueden localizarse en el glomérulo, en los vasos sanguíneos y a lo largo de la membrana basal tubular. Pueden producirse por la interacción de auto anticuerpos con antígenos renales o por el atrapamiento de auto antígenos, como inmunoglobulinas o nucleosomas sobre los que poste-

(1) Servicio de Nefrología Pediátrica "Nelson Orta". Hospital de Niños "Jorge Lizarraga". Ciudad Hospitalaria "Enrique Tejera"- CHET. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela

(2) Instituto Anatomopatológico "José A O'Daly". Sección de Patología Renal. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Venezuela

riormente se enlazan los auto anticuerpos. (1-9).

En respuesta a los depósitos inmunes y a la infiltración por linfocitos T, las células renales reaccionan con procesos de proliferación y producción de citocinas y quimiocinas que contribuyen tanto a los procesos de inflamación como a la posterior aparición de fibrosis. La coexistencia, por una parte, de lesiones renales agudas correspondientes a fenómenos de inflamación y proliferación celular, y por otra, de lesiones crónicas de fibrosis, determina las manifestaciones clínicas de la NL, la respuesta al tratamiento y la posible evolución hacia la insuficiencia renal irreversible (1,3). La presentación clínica varía desde proteinuria leve asintomática hasta glomerulonefritis rápidamente progresiva con insuficiencia renal (21, 22).

Por otra parte, el tratamiento de la nefritis lúpica es complejo y se han extrapolado experiencias en adultos adaptando los tratamientos a los niños. La evolución y pronóstico en pacientes pediátricos son diferentes respecto a lo que ocurre en adultos, por lo cual el conocimiento de la enfermedad en estos grupos etarios permitiría un mejor abordaje del problema en estos pacientes, (11, 23-28).

El objetivo de este trabajo es describir aspectos clínicos y epidemiológicos de la nefritis lúpica en pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital "Dr. Jorge Lizarraga" en Valencia, durante el periodo comprendido entre Enero de 2000 a Diciembre 2011.

## MÉTODOS

La presente investigación es de tipo cuantitativo, de diseño no experimental, descriptivo y retrospectivo.

La población estuvo conformada por todos los pacientes con LES que ingresaron a control nefrológico con nefritis lúpica durante el periodo comprendido entre Enero de 2000 a Diciembre 2011. Se realizó la revisión de las historias clínicas y se procedió a llenar un instrumento de recolección de datos diseñado para tal fin. Las muestras de tejido renal fueron procesadas en la sección de Nefropatología del Instituto Anatomopatológico "José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela. Las lesiones histológicas fueron clasificadas según la Organización Mundial de la Salud (10).

Análisis estadístico: se elaboró una base de datos en Excel, y esta se importó al software Statistica v.3.0, con el cual se realizaron los cálculos pertinentes. Se analizaron los resultados de laboratorio comparándolos con los valores normales de referencia según edad y sexo. Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes.

## RESULTADOS

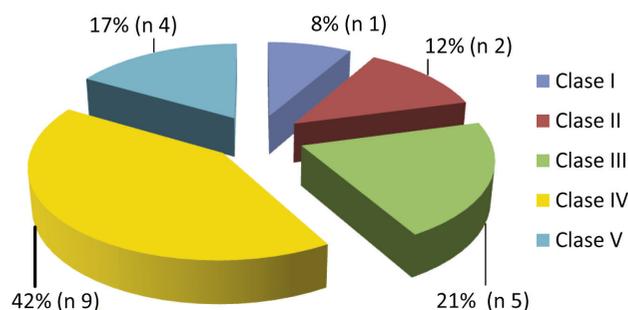
La muestra estudiada, de pacientes lúpicos con nefritis, estuvo constituida por 21 individuos, cuya media para la edad fue de  $12,09 \pm 3,12$  con un rango de 4 a 18 años.

De acuerdo a la edad, 13 pacientes (62%) fueron adoles-

centes, 7 (33%) escolares y 1 (5%) pre-escolares y según género, 15 casos (71%) correspondieron al femenino y 6 (29%) al masculino. (Relación F:M 3:1)

En la Figura 1, se presenta la clasificación de los pacientes, según el tipo de nefritis lúpica diagnosticada mediante biopsia renal. Se observó glomerulonefritis difusa -de grado variable- (Clase IV) en 9 casos (42%), glomerulonefritis focal y segmentaria (Clase III) en 5 casos (21%), glomerulonefritis membranosa (Clase V) en 4 casos (17%), glomerulonefritis proliferativa mesangial (Clase II) en 2 casos (12%) y finalmente, en 1 caso (8%) se observó glomerulonefritis mesangial mínima, considerándose normal a la microscopía óptica (Clase-I). No hubo casos de Clase VI (Glomerulonefritis lúpica esclerosante avanzada).

Figura 1. Distribución de los pacientes que acudieron al Servicio de Nefrología Pediátrica de Valencia, según clasificación de Nefritis Lúpica de la OMS.



Los pacientes acudieron a consulta por manifestaciones clínicas diversas: 7 casos (33%) presentaron edema, la mayoría en miembros inferiores, 6 casos (26%) presentaron afecciones de piel (úlceras, dermatosis y lesiones maculares) y manifestaciones articulares. Otros signos clínicos aislados incluyeron: hipertensión arterial, fiebre, serositis, mialgias, adenopatías, convulsiones, cefalea y hepatoesplenomegalia.

Valores hematológicos: Los valores de hemoglobina al ingreso se encontraron disminuidos en 19 pacientes (91%) y el hematocrito se encontró bajo en todos los 21 casos, (100%). En cuanto a los leucocitos, se observó que al ingreso 14 casos (67%) mostraron valores normales mientras que 7 pacientes (33%) presentaron valores alterados (tendencia a leucocitosis en la mayoría).

Los valores obtenidos de creatinina sérica estuvieron dentro de límites normales en 14 pacientes (67%) y aumentados en 7 casos (33%).

Por otra parte, los valores de proteínas totales estuvieron por debajo de lo normal al ingreso en 14 pacientes (67%) y durante el seguimiento el número de pacientes con hipoproteinemia disminuyó a 8 (38%). Los valores de albúmina estuvieron disminuidos en 19 pacientes (92%) al inicio, pero en reevaluación ulterior, se encontraron disminuidos solo en 8 casos (38%).

Los niveles de triglicéridos, estuvieron elevados en 11

pacientes (52%) y se encontró hipercolesterolemia en 12 casos (58%)

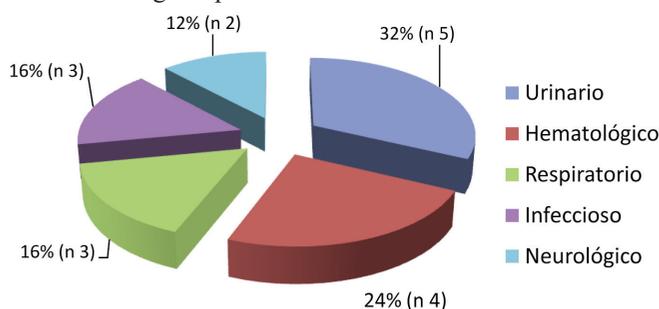
Los hallazgos patológicos en el examen de orina fueron los siguientes: en 19 pacientes (92%), se evidenció la presencia de proteínas de 1 a 3 cruces; en 15 casos (70%) se encontraron leucocitos incontables y, finalmente, se encontró hematuria en 9 casos (41%). La cuantificación de la proteinuria en los 19 pacientes mostró que se encontraba en rango nefrótico en 14 casos (67%) ( $>40\text{mg/h/m}^2\text{ sc}$ ) y significativa en 5 casos (25%) ( $4\text{-}40\text{ mg/h/m}^2\text{ sc}$ ).

En reevaluación ulterior, el número de casos en rango nefrótico disminuyó a 8 casos (38%), pero fue significativa en 10 casos (53%).

En cuanto a las pruebas inmunológicas, los valores de C3, C4 y CH50 estuvieron disminuidos en 15 (70%), 11 (52%) y 6 (29%), respectivamente. En cuanto a anti-DNA los resultados fueron positivos en 13 pacientes (60%) y el anti-Smith fue positivo en 12 pacientes (55%) y dudoso en 2 (9%).

Diez y siete pacientes (85%) presentaron co-morbilidad asociada a la nefritis lúpica; en la Figura 2 se puede observar el tipo de afectación primariamente detectada. Algunos casos presentaron más de una comorbilidad.

Figura 2. Distribución de los pacientes con nefritis lúpica que acudieron al Servicio de Nefrología de Valencia, según tipo de co-morbilidad asociada.



En relación al tratamiento, las opciones farmacológicas fueron: Prednisona, Azatioprina, Ciclofosfamida y Micofenolato mofetil. Once pacientes (52%) recibieron terapia doble (Pred + Aza ó Pred + Ciclo), 5 pacientes (24%) terapia triple (Pred + Ciclo + MM), 4 casos (19 %) terapia cuádruple (Pred + Aza + Ciclo + MMF) y un caso terapia única (Pred).

## DISCUSIÓN

Se han reportado internacionalmente algunos estudios en pacientes menores de 18 años portadores de LES y nefritis lúpica, con promedio de edad variable. Von Scheven y Bakklaloglu estudian a pacientes hasta 15 años ( $X 12\pm 4.01$  a) (11); Marks y col, evalúan pacientes con promedio de edad de 14 años de edad. (21), Ataei y col, estudiaron predominantemente a pacientes menores de 11 años de edad (26) y por su parte, Taheri y Beiraghdar, reportan una muestra de niños con promedio de edad  $12 \pm 3.6$  años (18). A pesar de

pertenecer a grupos etarios distintos, los resultados obtenidos, en los estudios mencionados en cuanto a características clínicas de la enfermedad, evolución y respuesta al tratamiento son similares, por lo cual pudiera deducirse que existen similitudes entre grupos etarios aun cuando las características físicas sean distintas de un grupo a otro. En el presente estudio el promedio de edad es comparable con los estudios enumerados anteriormente.

Respecto al sexo, en la presente investigación se observa mayor prevalencia de nefritis lúpica en el femenino que en el masculino, lo cual es comparable a lo reportado en estudios internacionales. Sin embargo, la enfermedad se presenta de manera más agresiva y con pronóstico más desfavorable en varones (21, 27-30).

En cuanto a la sintomatología presentada por los pacientes de la presente serie, las manifestaciones más comunes fueron el edema (facial o de miembros inferiores), afecciones de piel, y artritis, en contraposición a lo descrito por Mondal y cols (31), quienes describen las manifestaciones neurológicas como las más comunes, y menos frecuentemente, las afecciones de piel y articulaciones. Todas estas manifestaciones clínicas son reflejo del daño subyacente que produce la enfermedad traducido en inflamación y lesión de múltiples órganos por depósito de inmunocomplejos en articulaciones, piel, riñones, sistema nervioso central. La afectación de uno u otro órgano es algo que no puede predecirse. Al respecto, Nezhad (21) y Qari (30) también encontraron como manifestaciones clínicas relevantes el edema, las artralgias, hipertensión arterial y rash cutáneo. Por su parte, en las pocas series pediátricas reportadas en Venezuela por Bosque y col (5,7) se mencionan como síntomas predominantes la hipertensión arterial seguida del síndrome nefrótico, manifestaciones presentes en un número importante de los pacientes de la presente serie. En la India, Kumar (32) describe como síntomas principales, fiebre y artralgias. De hecho, a muchos se les diagnóstica como “fiebre de origen desconocido” hasta que se realiza el diagnóstico de LES, hecho confirmado por Agarwal y col. (33). Es posible inferir que estas diferencias clínicas puedan ser atribuidas a factores étnicos.

Como parte del cuadro clínico inicial se presentan alteraciones de pruebas de laboratorio ampliamente descritos en la literatura internacional, tales como alteraciones hematológicas (anemia), del examen de orina (proteinuria, hematuria) (34,35). En relación a la proteinuria, Hari (28), reporta que en más de la mitad de sus pacientes la proteinuria se presentó en rango nefrótico. Demircin y col (36), describen estos hallazgos de igual manera, así como también la hipoalbuminemia causada por la excreción de proteínas por la orina, lo cual concuerda con lo encontrado en el presente estudio. Estos hallazgos son relevantes debido a que, según algunos autores, la anemia y la hematuria se han asociado a una rápida progresión de la nefritis lúpica, mientras que para otros, los niveles elevados de creatinina, la proteinuria y la hipoalbuminemia se relacionan con la severidad de la enfermedad (22,34).

En cuanto a los elementos inmunológicos involucrados, en el presente estudio, se observó disminución del complemento, lo cual se debe al carácter propio de la patología con consumo del mismo, hecho que se ha evidenciado en más de la mitad de los pacientes en otros estudios (22,34).

Supavekin y col, obtienen en su investigación un alto porcentaje de pacientes con resultados positivos para el Anti-dsDNA (34), resultados similares al estudio de Agarwal y col. (33). Por su parte, Mondal obtiene un porcentaje menor, pero que representa la mitad de los pacientes estudiados (31), todo ello es similar a los hallazgos de la presente investigación.

La nefritis lúpica de Clase IV sigue siendo la lesión más frecuente en poblaciones pediátricas, reportada en numerosas investigaciones, (4-6, 18, 26-28, 30-32,37), incluyendo las series de Bosque y col en nuestro medio (5,7) lo cual es similar a los datos del presente estudio; sólo una serie de las reportadas y revisadas, la de Tiamfook, reporta algo distinto, la nefritis lúpica Clase II como la más frecuente en niños de Puerto Rico (38). Por otra parte según lo obtenido por Singh y col (39), el pronóstico y evolución de la NL depende ampliamente de la clasificación histológica, establecida según la OMS, lo que concuerda con lo obtenido por Álvarez y col. (4) y Beltrán y col. (6). En la presente serie, la mortalidad global, no se asoció específicamente con el tipo de lesión histológica sino más bien con la comorbilidad.

En cuanto al tratamiento, se ha descrito que el uso de ciclofosfamida está asociado con una evolución favorable de la nefritis lúpica (5, 7,39). Se considera que esta droga determina mayor supervivencia de los pacientes con pocos efectos secundarios (40). Las combinaciones terapéuticas que se han propuesto, son diversas; Demircin y col. concluyen que una terapia cuádruple está indicada en los casos en los cuales la enfermedad se presenta de manera más agresiva y cuando el cuadro es persistente (30). Chemli y col. (35), también describen una mejoría en la función renal, que se evidencia en remisión de los niveles de proteinuria, desaparición de la hematuria y disminución de los niveles de creatinina con tratamiento médico combinado (35). Bosque y col. (7), evidencian una mayor reducción de la proteinuria en aquellos pacientes que reciben Micofenolato Mofetil o Rituximab asociado a la ciclofosfamida cuando los comparan con los pacientes que reciben solo terapia con ciclofosfamida y esteroides. En el presente estudio la terapéutica fue variable y la mayoría de los pacientes recibió más de 2 drogas. A pesar de no realizarse un análisis detallado de la respuesta a la terapéutica de acuerdo al esquema recibido en cada uno de los pacientes, se observó una reducción importante en el número de pacientes con proteinuria en rango nefrótico.

Damircin (41), menciona que por lo general a las poblaciones pediátricas se les instauran tratamientos más agresivos dada la presentación clínica de la enfermedad, además del efecto tóxico que causan los esteroides (35). Mok (20) Chemli y col. (35), describen que la letalidad puede producirse no solo por la enfermedad en sí, sino por la co-morbili-

dad asociada y sus complicaciones ó como consecuencia de la terapia inmunosupresora.

Las causas de muerte más comunes para Mok (20), quien estudió poblaciones en Hong Kong, son las infecciones, seguidas de las complicaciones cardiovasculares. En cambio, Hari (28) reporta que las infecciones ocupan el primer lugar y en segundo lugar el daño renal, que progresa a insuficiencia renal. En el presente estudio, la co-morbilidad asociada, tuvo que ver con afectación tanto del área nefrourológica, tal como describe Hari (28), como de otros órganos o sistemas, comparable a otras series (20).

En conclusión, en edades pediátricas la NL se presenta más frecuentemente, de acuerdo a la presente serie, en pacientes adolescentes, en su mayoría del sexo femenino. Las manifestaciones clínicas más comunes como motivo de ingreso son: edema, afecciones de piel y artritis. Al momento del ingreso se evidencian alteraciones hematológicas, inmunológicas y renales en la mayoría de los pacientes. La forma histopatológica más frecuentemente observada en este trabajo es la de Clase IV (OMS). El tratamiento médico estuvo dado en casi todos los pacientes por la combinación de dos o más fármacos y en la mayoría de los casos se evidenció remisión de la proteinuria en grado variable. En la mayoría de los pacientes, se observó co-morbilidad asociada con afectación más frecuente del sistema urinario y hematológico. El número de pacientes fallecidos fue de 4/21 casos. La presente serie de NL en pediatría, a la presente fecha, constituye uno de los pocos reportes clínico epidemiológicos de esta entidad en Latinoamérica.

#### REFERENCIAS.

- 1.- Sánchez-Vegazo I, Teruel C, Menéndez J. Nefritis Lúpica. *Revista Española de Patología* 2008; 35 (3): 269-278.
- 2.- Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu ZH, Zhao MH, Lu L et al. Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Nephrology* 2014; 19 (1) 11-20.
- 3.- Balow J, Austin H. Renal disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2008; 14: 117-133.
- 4.- Álvarez V D, Cera CD, Gastelbondo AR. Nefritis Lúpica en niños de Bogotá: hallazgos clínicos y correlación clínico patológica. *Revista de Pediatría* 2002; 37 (1): 1-4.
- 5.- Bosque M, Cordero J, Solórzano Y, Quesada J, Ross E, Sánchez C et al. Lupus Eritematoso Sistémico: evolución a largo plazo. *Memorias VI Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)*. 13-16 Noviembre 2002. Punta del Este, Uruguay.
- 6.- Beltrán G, Mejía N; Martínez M, Martínez P. Nefropatía lúpica en niños. Correlación clínico patológica en una institución pediátrica de Bogotá – Colombia. *Rev. Fac Med (Bogotá)* 2004; 52(2):121-131.
- 7.- Bosque M, García N, Omaña M, Montoya E, Arteaga B, Ariza M et al. Lupus Eritematoso Sistémico: Experiencia en 22 años. *Memorias VIII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)*. Nov 2008. Buenos Aires, Argentina.
- 8.- Bosque M, Montoya E, Arteaga B, Omaña M, Márquez Y, Zambrano F et al. Respuesta al Rituximab en

- Glomerulonefritis Lúpica en Niños. Memorias XI Congreso de la Sociedad Venezolana de Nefrología. Octubre 2010. Maracaibo. Venezuela.
- 9.- Berden J. Lupus Nephritis. *Kidney Int* 2007; 52: 538-558.
  - 10.- González-Crespo MR, López-Fernández JI, Usera G, Poveda MJ, Gómez-Reino JJ. Outcome of silent lupus nephritis. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 26: 468-476.
  - 11.- Von Scheven E; Bakkaloglu A. What's new in paediatric SLE?. *Clin Rheumatol* 2009; 23(5): 699-708.
  - 12.- Saraceno, E; Pizariello, G; Marini, M; Raimondo, N; Ballesteros, D. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de Lupus Eritematoso. *Rev Soc Argentina de Dermatología*. 2006 (1): 1-34.
  - 13.- Bader-Meunier B; Quartier P; Deschênes G; Cochat P; Haddad E; Koné-Paut I et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Ped* 2003; 10(2): 147-157.
  - 14.- Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1.177 lupus patients from the GLA-DEL cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1138-1147.
  - 15.- Kammoun K, Jarraya F, Bouhamed L, Kharrat M, Makni S, Hmida MB et al. Poor prognostic factors of lupus nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22:727-732.
  - 16.- Brunner HI; Gladman DD; Ibañez D; Urowitz MD; Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2): 556-562.
  - 17.- Delgado N, Missoni M, Balbarrey Z. Nefritis lúpica. *Medicina infantil* 2002; 7: 272-278.
  - 18.- Taheri S; Beiraghdar F. Lupus nephritis in Iranian children: a review of 60 patients. *Ren Fail* 2011; 33(5): 499-505.
  - 19.- Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez J, Subgrupos de Lupus Eritematoso Sistémico: influencia de la edad de inicio, la raza, el sexo y el perfil de anticuerpos en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* 2008; 15 (4):291-298.
  - 20.- Mok CC. Epidemiology and survival of systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Lupus* 2011; 20(7): 767-771.
  - 21.- Nezhad ST; Sepaskhah R. Correlation of clinical and pathological findings in patients with lupus nephritis: a five-year experience in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(1): 32-40.
  - 22.- Chang A; Henderson SG; Brandt D; Liu N; Guttikonda R; Hsieh C et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol* 2011; 186(3): 1849-1860.
  - 23.-Niang A; Ka EF; Dia D; Pouye A; Kane A; Dieng MT et al. Lupus nephritis in Senegal: a study of 42 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(3): 470-474.
  - 24.- Gallego N, Grupo de estudio de la Nefropatía lúpica infantil. Nefropatía Lúpica en la infancia: estudio multicéntrico. *Nefrología* 1999; 19 (4): 327-330. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E165/P1-E165-S132-A1629.pdf>. Fecha de consulta: 30 de abril de 2014
  - 25.- López A, Cleaves F, Rivera C. Nefritis Lúpica. En: Mota F. (editor). *Tópicos Selectos de Nefrología*. 1ª Edición. Nueva Editorial Interamericana. México 1976, pp.47-59.
  - 26.- Ataei N; Haydarpour M; Madani A; Esfahani ST; Hajizadeh N; Moradinejad MH et al. Outcome of lupus nephritis in Iranian children: prognostic significance of certain features. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(5): 749-755.
  - 27.- Marks SD; Sebire NJ; Pilkington C; Tullus K. Clinicopathological correlations of paediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(1): 77-83.
  - 28.- Hari P; Bagga A; Mahajan P; Dinda A. Outcome of lupus nephritis in Indian children. *Lupus* 2009; 18(4): 348-354.
  - 29.- Vachvanichsanong P; Dissaneewate P; McNeil E. Diffuse proliferative glomerulonephritis does not determine the worst outcome in childhood-onset lupus nephritis: a 23-year experience in a single centre. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(9): 2729-2734.
  - 30.- Qari A; Al-Mayouf S; Al-Owain M. Mode of inheritance in systemic lupus erythematosus in Saudi multiplex families. *Genet Couns* 2009; 20(3): 215-223.
  - 31.- Mondal R; Nandi M; Ganguli S; Ghosh A; Hazra A. Childhood lupus: experience from Eastern India. *Indian J Pediatr* 2010; 77(8): 889-891.
  - 32.- Kumar S; Nair S; Rajam L. Case series of pediatric systemic lupus erythematosus from Kerala: comparison with other Indian series. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(4): 391-395.
  - 33.- Agarwal I; Kumar TS; Ranjini K; Kirubakaran C; Danda D. Clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Indian Pediatr* 2009; 46(8): 711-715.
  - 34.- Supavekin S; Chatchomchuan W; Pattaragarn A; Suntornpoch V; Sumboonanonada A Pediatric systemic lupus erythematosus in Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2005; 88 Suppl 8: S115-123.
  - 35.- Chemli J; Krid S; Boussetta S; Abroug S; Ben Dhia N; Ghedira I. Lupus nephritis in childhood: clinical and evolutive study of 14 cases. *Tunis Med* 2007; 85(8): 644-650.
  - 36.- Demircin G; Oner A; Erdogan O; Delibas A; Baysun S; Bülbül M et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail* 2008; 30(6): 603-609.
  - 37.- Benseler SM; Bargman JM; Feldman BM; Tyrrell PN; Harvey E; Hebert D et al. Acute renal failure in paediatric systemic lupus erythematosus: treatment and outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(2): 176-182.
  - 38.- Tiamfook TO; Arroyo I; Del Valle E; Pérez-Rodríguez JO; González A; Bonilla-Félix M. Lupus nephritis in Puerto Rican children and adolescents. *Bol Asoc Med P R* 2008; 100(2): 28-32.
  - 39.- Singh S; Devidayal; Minz R; Nada R; Joshi K. Childhood lupus nephritis: 12 years experience from North India. *Rheumatol Int* 2006; 26(7): 604-607.
  - 40.- Barbano G; Gusmano R; Damasio B; Alpigliani MG; Buoncompagni A; Gattorno M et al. Childhood-onset lupus nephritis: a single-center experience of pulse intravenous cyclophosphamide therapy. *J Nephrol* 2002; 15(2): 123-129.
  - 41.- Damircin G. An update on treatment and outcome of Lupus Nephritis in Children. *Ann Paediatr Rheum* 2013; 2 (3) 99-106.
  - 42.- Wikiera-Magott I; Medynska A; Zwolinska D. Prognostic factors in children with lupus nephritis. *Wiad Lek* 2005; 58 Suppl 1: 50-54.
  - 43.- Ruggiero B, Vivarrel M, Gianviti A, Benetti E, Peruzzi L, Barbano G et al. Lupus Nephritis in children and adolescents: results of the Italian Collaborative Study. *Neph Dial Transplant* (2013) 1-8. doi: 10.1093/ndt/gfs589