

Caso Clínico

Lupus Eritematoso Sistémico de inicio temprano: presentación de serie de casos

Luis Alberto Aparicio Vera¹, Iris Paola García Herrera¹

¹Hospital Para El Niño Poblano. Puebla, México.

RESUMEN

Fecha de envío

27/02/2025

Fecha de aprobación

10/05/2025

Palabras clave

Lupus Eritematoso Sistémico de inicio temprano.
Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico. Niños.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. Aparicio)

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) de inicio temprano puede considerarse en aquellos pacientes cuyo diagnóstico se realiza a la edad de 5 años o menos. Su frecuencia ha sido descrita en un 5% de los casos, y su diagnóstico puede ser un reto. Describimos los datos clínicos, serológicos, tratamiento y evolución de 5 pacientes diagnosticados en nuestro centro de atención pediátrica. Dentro de los 5 casos reportados, llama la atención la marcada predominancia del género femenino, lo cual no es congruente con los casos previamente reportados. En nuestros pacientes predominaron los síntomas constitucionales, la fiebre, la afectación neurológica, renal y hematológica, igual a otros casos publicados en la literatura. Consideramos que el diagnóstico oportuno puede ser un reto dentro de este grupo de edad, y que los diagnósticos diferenciales deben incluir los errores innatos del sistema inmune, el lupus en su presentación monogénica y los trastornos oncohematológicos, para lo cual sería ideal completar el abordaje con estudio genético.

Early-onset Systemic Lupus Erythematosus: a case series presentation

ABSTRACT

Keywords

Early onset Systemic
Lupus Erythematosus,
Pediatric Systemic
Lupus Erythematosus,
Children.

Early-onset systemic lupus erythematosus refers to systemic lupus erythematosus (SLE) diagnosed before the age of 18 years, with a particular focus on onset prior to 5 years of age. Its frequency has been described in 5% of cases, and its diagnosis can be challenging. We describe the clinical, serological, treatment, and outcome data of 5 patients diagnosed at our pediatric care center. Among the 5 reported cases, the marked predominance of females is striking, which is inconsistent with previously reported cases. Our patients were predominantly characterized by constitutional symptoms, fever, and neurological, renal, and hematological involvement, similar to other cases published in the literature. We believe that timely diagnosis can be challenging in this age group and that differential diagnoses should include inborn errors of the immune system, lupus in its monogenic presentation, and oncohematological disorders, for which a genetic study would be ideal.

Corresponding author

Email:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. Aparicio)

Editor Responsable: Zoilo Morel¹

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica, San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

INTRODUCCIÓN

El Lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune y sistémica. Ocurre principalmente en el género femenino y su evolución puede conllevar a diferentes complicaciones al comprometer diferentes órganos y sistemas. El debut previo a los 18 años de la enfermedad se describe con el término de Lupus eritematoso sistémico juvenil (LESj). Sin embargo, la aparición en los primeros años de vida es poco frecuente, y obliga a considerar otros diagnósticos, incluyendo errores innatos del sistema inmune, lupus monogénico, infecciones crónicas y síndromes autoinflamatorios¹.

Reportamos los casos de 5 pacientes que fueron clasificados como Lupus eritematoso sistémico a la edad de 5 años o menos en el Hospital para el Niño Poblano, Puebla, México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. Se realizó una búsqueda de los pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico en el Hospital para el Niño Poblano, en el periodo de 2010 a 2020. Se identificó a los pacientes menores de 5 años que cumplieran criterios de clasificación para LES, considerando los criterios de ACR 1997², SLICC 2012³ o EULAR 2019⁴. Se obtuvieron los datos epidemiológicos, como edad al debut, género y procedencia, así como los datos clínicos, alteraciones bioquímicas, y perfil inmunológico. Se obtuvo la información relacionada con el tratamiento empleado, su seguimiento y estado actual.

RESULTADOS

CASO 1

Paciente femenino que inicia su padecimiento con presencia de hematomas y petequias a los 4 años. Se confirma la presencia de trombocitopenia por lo que recibe tratamiento inicial a base de corticoesteroides, sin embargo, presenta refractariedad en la cuenta plaquetaria por lo que amerita tratamiento con infusión de inmunoglobulina, hasta en 3 ocasiones. Posteriormente presenta cuadro de anémica hemolítica con prueba de Coombs positiva. Considerando la anemia hemolítica autoinmune (AHA) y al persistir con cuenta plaquetaria baja se decide ampliar abordaje, complementándose con estudios en búsqueda de patología infecciosa, hematológica o autoinmune. Se reportan ANA posi-

vos, con consumo de complemento y positividad para anti-Ro. El resultado del aspirado de médula ósea fue negativo para células neoplásicas y el abordaje infeccioso resultó negativo. Con base en lo anterior se integró diagnóstico de LES, iniciándose tratamiento con Hidroxicloroquina, Micofenolato de mofetilo y corticoesteroides. Tratamiento que actualmente se mantiene, con buena cuenta plaquetaria y ausencia de anemia hemolítica.

CASO 2

Paciente femenino de 5 años de edad, que inicia su padecimiento con fiebre y artritis, acude a valoración médica donde se documenta presencia de derrame pleural, sospechándose de cuadro de neumonía se inicia tratamiento antibiótico con pobre respuesta. A nivel de laboratorio se evidencia presencia de proteinuria y hematuria. Se decide solicitar perfil inmunológico, el cual resulta positivo para ANA, así como consumo de completo en C3 y C4, Anti-DNAc positivo, anti-Sm y Coombs positivos. Se realiza biopsia renal percutánea con resultado de Nefritis lúpica clase II. Se inició tratamiento con hidroxicloroquina, prednisona y micofenolato de mofetilo, sin embargo, continuó con presencia de proteinuria en rango nefrótico, por lo que se decide aplicación de ciclofosfamida. A pesar de aplicación de 6 bolos de ciclofosfamida, la paciente persistió con proteinuria importante por lo que ameritó terapia inmunosupresora diferente, decidiéndose aplicación de rituximab, azatioprina y tacrolimus, los cuales llevaron un orden secuencial. Actualmente con respuesta adecuada a Micofenolato de mofetilo, tacrolimus, hidroxiloroquina y corticoesteroides.

CASO 3

Paciente femenino de 6 meses de edad que inició su padecimiento con fiebre e ictericia, agregándose de manera secuencial crisis convulsivas, y aumento del perímetro abdominal. Durante su estancia hospitalaria persisten las crisis convulsivas, detectándose trombocitopenia, anemia hemolítica, serositis, proteinuria y hematuria. Se realizó un estudio multidisciplinario, resultando negativo para entidades infecciosas, metabólicas y oncológicas. Se reportaron ANA positivo con prueba de Coombs positiva. No fue posible obtener biopsia renal por la edad del paciente. Se inició manejo con gammaglobulina humana intravenosa, corticoesteroides, ciclosporina e hidroxicloroquina, con buena respuesta, logrando incluso la negatividad de la proteinuria en orina. Meses después, coincidiendo con el descenso de la dosis de corticoesteroides, presenta recaída renal y neurológica, con evento cerebral hemorrágico, por lo que se administra nuevamente

gammaglobulina y esteroides sin respuesta. Se obtuvo estudio genético con resultado de *Delección intragénica del Exon 6 en POMP*.

CASO 4

Femenino de 4 años de edad, que acude a nuestro hospital por presencia de eritema malar y caída de cabello. Estudios iniciales: se reporta trombocitopenia, proteinuria y hematuria. Se obtiene biopsia renal con resultado de nefritis lúpica clase IV. Durante su evolución se agrega psicosis. Presenta proteinuria persistente, la cual progresa a enfermedad renal crónica a pesar de recibir manejo con corticoesteroides, micofenolato de mofetilo, hidroxiquina y ciclofosfamida, con posterior terapia de sustitución renal.

CASO 5

Masculino de 5 años de edad, que acude a consulta de reumatología por sospecha de artritis idiopática juvenil. A la exploración física llama la atención fenómeno de Raynaud, y se corrobora la presencia de artritis. Dentro del perfil inmunológico se corrobora presencia de ANA, con consumo de complemento, Anti-Ro y anti-RNP positivos. Presenta buena respuesta a corticoesteroides, hidroxiquina y metotrexato.

DISCUSIÓN

Actualmente se considera que el 15 al 20% de los casos de Lupus eritematoso sistémico se identifican en la edad pediátrica. La edad promedio al diagnóstico se halla entre 11 y 12 años, la presentación por debajo de los 5 años es excepcional, y nos debe hacer sospechar de la presencia de Lupus Monogénico u otras entidades. La presentación en la edad pediátrica suele ocurrir con mayor gravedad al debut, ameritando tratamientos más agresivos en comparación con la presentación en la edad adulta, esto a pesar de la presencia de más comorbilidades en la edad adulta⁵. La relación mujer a hombre en la edad pediátrica suele ser diferente a la que ocurre en la edad adulta, presentando una relación que va de 3-5 a 1, dependiendo de la población reportada⁶. De igual manera se ha descrito una variación en las presentaciones de la enfermedad por región geográfica, por lo que mayores estudios genéticos deben realizarse con el fin de entender el comportamiento de la enfermedad en regiones específicas⁷.

El debut de la enfermedad en pacientes de 5 años o menos, así como la asociación conjunta con múltiples procesos infecciosos, las manifestaciones neurológicas atípicas, el antecedente de lupus eritematoso

sistémico en familia y/o consanguinidad, también se han descrito como factores para considerar lupus monogénico como la etiología de la enfermedad (Figura 1). La presencia de la enfermedad en pacientes de 5 años o menores puede resultar un reto diagnóstico. En los pacientes con las manifestaciones tempranas de la enfermedad se ha sugerido la medición de C1q, CH50, C2, así como la firma de interferón y los estudios de secuenciación genética, con el fin de apoyar o descartar el diagnóstico de lupus monogénico. La frecuencia del lupus monogénico está descrita de una 7 al 10% de los casos de lupus de inicio temprano^{8,9}.

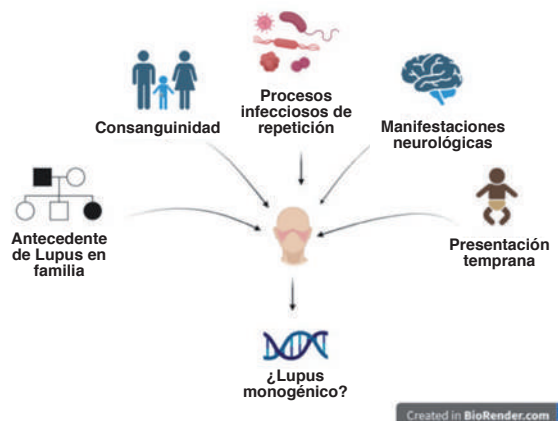


Figura 1 Los pacientes que presentan antecedentes familiares de lupus eritematoso sistémico, consanguinidad, procesos infecciosos de repetición, manifestaciones neurológicas atípicas y la presentación temprana de los síntomas sugestivos de lupus, deben hacernos considerar diagnósticos diferenciales, incluyendo lupus monogénico, o errores innatos de la inmunidad.

Actualmente no existe una etiología única identificada para el desarrollo de lupus eritematoso sistémico, y se considera como una enfermedad poligénica, en la cual, una persona genéticamente susceptible es expuesta a diferentes factores que le llevan a la ruptura de la tolerancia inmunológica, el desarrollo de autoanticuerpos y la presentación de síntomas variados. Para algunos especialistas, las alteraciones genéticas deben sugerirse más complejas, fuera del modelo de “múltiples genes alterados al mismo tiempo” en una sola persona, proponiendo alteraciones genéticas distintas, como la epistasis genética. Hughes et al. describieron la presencia de epistasis en pacientes con LES, específicamente a nivel de CTLA-4, IRF5 e ITGAM con HLA¹⁰. Las alteraciones genéticas son especialmente importantes para las presentaciones tempranas de la enfermedad. Clásicamente las enfermedades autoinmunes, no solo LES, se han considerado como poligénicas, sin embargo, algunos otros trastornos autoinmunes se conocen hoy como monogénicos, incluyendo el síndrome poli endocrino autoinmune tipo 1. El lupus monogénico podría considerarse como un trastorno autoinmune monogénico, sin embargo, para su diagnóstico deben

considerarse otros síndromes, principalmente los incluidos en los trastornos auto-inflamatorios, especialmente si consideramos la fisiopatología de la enfermedad, a saber, de las alteraciones relacionadas al sistema inmune innato en los pacientes con LES y la vía de estimulación y producción de Interferón¹¹.

Previamente se han descrito otros casos de LES en pacientes pediátricos menores a los 6 años, sin embargo, hasta el momento solo se logran reunir algunos reportes de casos^{12,13}. Desde 1975 se consideraba una entidad poco frecuente en pacientes en este grupo etario, considerándose una frecuencia de presentación menor al 5%¹⁴. Algunos otros casos han sido reportados, incluyendo algunos cuyo debut de la enfermedad ocurrió desde la edad de recién nacido, si bien, la evolución fue crónica y no congruente con Lupus Neonatal¹⁵. En el 2011, Hedrich et al.¹⁶ reportó dos casos, comparando la presentación con el resto de los casos en menores de 5 años, haciendo referencia a una "n" de 12 pacientes. Sin embargo, esta "n" de pacientes no está citada, y la comparación no resulta estadísticamente significativa. Hendrich et al. hace énfasis también en la consideración de diagnósticos diferenciales, incluyendo enfermedades metabólicas, la exposición a tóxicos y las glomerulonefritis familiares. Posteriormente en 2022, Wan-Fang-Lee et al. describió la serie de casos de Lupus pediátrico de inicio temprano más grande, hasta nuestro conocimiento. Dentro de una corte de 184 niños, identificaron 7 pacientes que cumplían criterios por SLICC para lupus eritematoso en Taiwan. Estos 7 pacientes fueron menores de 5 años, e hicieron notar una mayor frecuencia de glomerulonefritis proliferativa, microangiopática trombótica renal, desordenes neuropsiquiátricos y falla de medro¹⁷. En los 7 pacientes se realizó estudio genético. Uno de los 7 pacientes falleció, y consideran fundamental el estudio genético para valorar diagnósticos diferenciales que pueden mimetizar un cuadro similar a LES. Dentro de nuestro grupo de pacientes no todos pudieron ser tamizados genéticamente por la ausencia del estudio genómico a nivel institucional, sin embargo, una de nuestras pacientes que fue secuenciada reportó una alteración en el Gen POMP, el cual está asociado con el *clearence* proteico y la estructura del proteosoma. Además, las alteraciones en la proteína POMP ya han sido descritas como parte de un síndrome asociado a autoinmunidad e inmunodeficiencia^{18,19}. Nuestra hipótesis es que esta alteración tuvo un papel importante en el desarrollo de la enfermedad de nuestra paciente.

Dentro de nuestro grupo de pacientes el 80% fueron mujeres, lo cual llama la atención, ya que se ha descrito que los pacientes con debut temprano pueden tener menor diferencia en la predominancia del género. Las

principales manifestaciones fueron los síntomas hematológicos, y la afectación renal (60% en ambas), seguido de la presencia de fiebre, afectación neurológica y artritis (40% de frecuencia para las 3 manifestaciones).

En el 2007, Pluchinotta et al.²⁰, realizaron un trabajo donde compararon las manifestaciones clínicas en la edad pediátrica, dividiendo los pacientes en tres grupos, con relación a la edad del diagnóstico. Su grupo A, incluyó a pacientes menores de 2 años, dos diagnosticados dentro de su centro pediátrico, pero agregaron otros 11 casos reportados en la literatura hasta la publicación del artículo. Lo relevante resultó al describir que dentro de este grupo de edad fue más frecuente la afectación neurológica, pulmonar y cardíaca, así como la presencia de anemia y trombocitopenia, y de igual manera la afectación renal, lo cual también se acompañó de una evolución más severa. Otro punto relevante, fue que los pacientes menores de dos años presentaron un peor pronóstico con una menor tasa de supervivencia. Es de notar que nuestra población también presentó con mayor frecuencia afectación hematológica y renal. Posteriormente, Pluchinotta et al.²⁰, nuevamente analizaron el grupo de población pediátrica con diagnóstico de LES de manera temprana, agregando otros datos relevantes, como el hecho de que el 46,1%, contaba con antecedente familiar de condiciones autoinmunes. Este grupo de pacientes también presentó predominancia de leucocitosis, anemia y trombocitopenia, a diferencia de la presentación en escolares y adolescentes, cuyo grupo suele cursar con leucopenia²¹.

Las limitaciones de nuestro trabajo incluyen el bajo número de pacientes, sin embargo, representa la serie de casos más grande reportada en México, y la segunda en América Latina. Otra limitación importante es la ausencia de estudio genético en la mayoría de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de LES de inicio muy temprano puede representar un reto. Dentro de nuestro grupo predominaron las manifestaciones hematológicas y renales. El estudio genético es fundamental para un abordaje integral que incluya diagnósticos diferenciales. El tratamiento intensivo y potente puede impactar de manera positiva en el pronóstico de este grupo de pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

Sin conflictos de interés a declarar.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

IPGH contribuyó con la idea original, la recolección de datos y escritura del manuscrito.

LAHV contribuyó en la idea original, la recolección y la interpretación de los resultados y la revisión final del manuscrito.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no contó con financiamiento externo, los estudios serológicos, incluyendo anticuerpos, son parte de los recursos disponibles en nuestra institución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: A review and update. *J Pediatr* [Internet]. 2018;196:22-30.e2. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.045>.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 1725.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JF, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64:2677-86.
4. Martin Aringer, Karen Costenbader, David Daikh, Ralph Brinks, Marta Mosca, Rosalind Ramsey-Goldman. 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2019; 71: 1400-1412.
5. Avar-Aydin PÖ, Brunner HI. Revisiting childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Turk Arch Pediatr* [Internet]. 2024;59(4):336-44. doi: <http://dx.doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2024.24097>.
6. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016;12(9):907-10. doi: <http://dx.doi.org/10.1080/17446666X.2016.1195685>.
7. Aggarwal A, Fernandes TAP, Migowa A, Smith EMD, Hanif M, Webb K, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE): An international perspective. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2024;24(10):559-69. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11882-024-01169-3>.
8. Peyronel F, Rossi GM, Palazzini G, Odone L, Errichiello C, Emmi G, et al. Early-onset lupus nephritis. *Clin Kidney J* [Internet]. 2024;17(8):sf212. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfae212>.
9. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2019;18(10):102361. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102361>.
10. Hughes T, Adler A, Kelly JA, Kaufman KM, Williams AH, Langefeld CD, et al. Evidence for gene-gene epistatic interactions among susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(2):485-92. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/art.33354>.
11. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Auto-inflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2021;17(10):585-95. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00652-9>.
12. Kumar P, Prasad A, Patra PK, Fadila. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in the first year of life with joint involvement: A case report and mini-review. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2022;11(10):6571-5. doi: http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.569_22.
13. Horri A, Danesh M, Sadat Hashemipour M. Childhood systemic lupus erythematosus; A rare multisystem disorder: Case report of a 3-year-old girl with oral involvement as a primary sign. *J Dent (Shiraz)* [Internet]. 2020;21(4):338-42. doi: <http://dx.doi.org/10.30476/DENTJODS.2019.77699.0>.
14. Grossman J. Systemic lupus erythematosus in a 1-year-old child. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 1975;129(1):123. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1975.02120380093022>.
15. Massengill SF, Richard GA, Donnelly WH. Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 1994;8(6):755-755. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/bf00869113>.
16. Hedrich CM, Zappel H, Straub S, Laass MW, Wiecek K, Hahn G, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011;30(2):275-83. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1576-2>.
17. Lee W-F, Fan W-L, Tseng M-H, Yang H-Y, Huang J-L, Wu C-Y. Characteristics and genetic analysis of patients suspected with early-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2022;20(1):68. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-022-00722-6>.
18. Aparicio-Vera LA, García-Herrera IP. GEN POMP: acerca de su participación en los mecanismos de autoinmunidad e inflamación. *Rev parag reumatol* [Internet]. 2024;10(1):30-6. doi: <http://dx.doi.org/10.18004/rpr/2024.10.01.30>.
19. Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, de Guzman MM, Forbes LR, Chinn IK, et al. Heterozygous truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2018;102(6):1126-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.04.010>.
20. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus* [Internet]. 2007;16(8):550-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203307080636>.
21. Zulian F, Pluchinotta F, Martini G, Da Dalt L, Zaccello G. Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life. *Lupus* [Internet]. 2008;17(9):780-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308090992>.