

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

NEFROPATÍA LÚPICA EN NIÑOS CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN PEDIÁTRICA DE BOGOTÁ - COLOMBIA

*Giovanny Beltrán Avendaño¹, Natalia Mejía Gaviria²,
Martha Martínez Insuasty³, Paola Martínez Riveros⁴*

1. Médico Pediatra, Profesor Asistente, Coordinador División de Medicina Interna Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

2. Nefróloga Pediatra Fundación Hospital de la Misericordia, Docente Adscrito, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

3. Médica Cirujana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

4. Médica Cirujana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

* Correspondencia al Dr. Giovanny Beltrán Avendaño: giovannyba@hotmail.com

Resumen

Antecedentes. El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que ocasiona depósitos de complejos antígeno-anticuerpo incluso en los tejidos renales.

Objetivo. Describir la relación entre las lesiones observadas en la biopsia renal y las manifestaciones clínicas, el tratamiento y la evolución de la enfermedad en un grupo de pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de 11 pacientes atendidos en la Fundación Hospital de la Misericordia, de Bogotá Colombia entre marzo de 2002 y abril de 2003, a quienes se practicó biopsia renal. El material histológico se clasificó de acuerdo a la propuesta de la Organización Mundial de la Salud para la nefropatía lúpica.

Resultados. El rango de edad fue de 5-11 años, 10 pacientes fueron del género femenino. La mayoría tenían compromiso renal al momento de realizar el diagnóstico clínico. En nueve hubo manifestaciones sistémica. Las lesiones histológicas, en su mayoría nefropatía lúpica tipo IV de la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud; correlacionaron bien con el cuadro clínico, su tratamiento y evolución.

Conclusiones. La biopsia renal ayuda a caracterizar el tipo de compromiso renal y define el diagnóstico y facilita el manejo terapéutico de los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Palabras Clave. Lupus eritematoso sistémico, hematuria, proteinuria, insuficiencia renal, biopsia renal.

Summary

Background. Systemic lupus erythematosus is an autoimmune disease that promotes renal compromise by immunocomplex depositions.

Objectives. To describe clinical presentation, associates systemic manifestations, management and evolution of the disease and its agreement with the histological pattern.

Material and methods. This was a retrospective-descriptive study in patients with systemic lupus diagnostic who went to renal biopsy during the period of March of 2001 to April of 2003 (n = 11) in the Foundation Hospital de la Misericordia, Bogotá Colombia

Results. Renal disease was present when systemic lupus erythematosus was diagnosed in eight patients (73%). There were systemic manifestations in nine patients (82%). A suitable relation between the clinical suspicion of lupus nephritis and the histological findings was found. Considering the classification of lupus nephritis proposed by World Health Organization, it is possible to conclude that like in others works, most of the patients with lupus nephritis class IV (50%), required handling with glucocorticoids and immunosuppressive agents like cyclophosphamide. Five patients (45%) evolved to chronic renal failure, three of which (27%) entered the program of ambulatory continuous peritoneal dialysis and one patient (9%) required acute hemodiafiltration, later this patient died.

Conclusions. Systemic manifestations were presented at diagnostic time, the histological findings in the renal biopsy confirm the diagnosis and facilitated the management and predict the disease evolution.

Key Words. Lupus erythematosus, Systemic

lupus nephritis, child, adolescent, hematuria, proteinuria, renal failure, biopsy.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune que ocasiona depósitos de inmunocomplejos incluso en los tejidos renales.

Los estudios en adultos han encontrado una incidencia de nefropatía lúpica de 2-7.6 casos nuevos por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 12-50 casos por 100.000 habitantes, de los cuales del 15 al 17% son diagnosticados en la edad pediátrica. Son pocos los estudios en niños, sin embargo en los registros estadounidenses encuentran una incidencia media anual de 0.53 – 0.6 por 100.000 habitantes por año. Las niñas se afectan 4.5 veces más que los niños, después de los 12 años esta razón es de 10:1 (1,2).

En 1997 el Colegio Americano de Reumatología revisó los criterios para establecer diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES). En adultos la presencia de cuatro de ellos dan una sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del 96%, en los niños se han adaptado estos criterios y se ha encontrado sensibilidad del 96% y especificidad del 100% (Tabla 1) (3,4).

La nefritis lúpica (NL) que es el principal determinante del desenlace a largo plazo de la enfermedad probablemente está presente en alto grado en todos los niños con lupus. La nefritis clínicamente evidente ocurre en 75% de los niños con lupus y llega a ser más frecuente y severa que en los adultos (5-8). Las manifestaciones más frecuentes son: hematuria, edema asociado a síndrome nefrótico, hipertensión arterial o insuficiencia renal. Se estima que la manifestación inicial más común es la hematuria microscópica seguida de proteinuria incluyendo el síndrome nefrótico (8).

Tabla 1. Nefropatía Lúpica en niños: criterios para la clasificación de LES. Adaptado de Hochberg

Criterio	Definición
Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado sobre los pómulos.
Eritema discoide	Placas elevadas de eritema con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular, a veces se observan cicatrices atróficas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea (historia del paciente u observación médica) secundaria a reacción poco habitual a la luz solar.
Ulceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea observada por el médico.
Artritis	Artritis (dolor, tumefacción o derrame) no erosiva con afectación de dos o más articulaciones periféricas.
Serositis	Pleuritis o pericarditis.
Enfermedad renal	Proteinuria persistente superior a 0,5 g/dL, o de 3+ o cilindros celulares.
Enfermedad neurológica	Convulsiones o psicosis sin ninguna otra causa conocida.
Enfermedad hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia (<4000/mm ³), o linfopenia (<1500/mm ³) o trombocitopenia (<100.000/mm ³).
Inmunoserología positiva	Anticuerpos antiDNAs, o anticuerpos antiSm nuclear, o hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado en: anticuerpos anticardiolipina (IgG o IgM) o anticoagulante lúpico o VDRL falsamente positiva.
Anticuerpos antinucleares	Positivos mediante inmunofluorescencia o una técnica equivalente una vez descartado el daño medicamentoso que induce producción de ANAS

El tiempo de latencia entre el inicio de lupus y el desarrollo de la enfermedad renal significativa es de dos años (9). La evidencia histológica de enfermedad renal puede preceder en meses al inicio de los cambios en el sedimento urinario, por esta razón la monitorización rutinaria de éste para detectar hematuria o proteinuria, el estudio de la creatinina sérica y de la tasa de filtración glomerular así como el seguimiento de la presencia de anticuerpos anti-DNAs y de los niveles de complemento, son componentes esenciales en el manejo clínico

de los niños a quienes se diagnostica esta enfermedad (8).

Las anomalías histopatológicas comprenden un espectro que incluye glomerulonefritis, nefritis intersticial y angeítis necrotizante. La glomerulonefritis es la anomalía renal más común, estos hallazgos fueron clasificados por la Organización Mundial de la Salud en 1995 (2,5). (Tabla 2)

Las manifestaciones clínicas se pueden rela-

Tabla 2. Nefropatía lúpica en niños: clasificación de la Organización Mundial de la Salud para NL³

Clase	Nominación	Caracterización Histopatológica
Clase I	Normal	A. Normal en todas las técnicas B. NL: Normal IF o ME depósitos mesangiales
Clase II	Alteraciones Mesangiales	A. Mesangio extenso y/o hipercelularidad leve. B. Proliferación celular mesangial
Clase III	Glomerulonefritis focal segmentaria	A. Lesiones activas necrotizantes B. Lesiones activas y esclerosantes C. Lesiones esclerosantes
Clase IV	Glomerulonefritis difusa	A. Con lesiones segmentales B. Con lesiones activas necrotizantes C. Con lesiones activas y esclerosantes D. Con lesiones esclerosantes
Clase V	Glomerulonefritis difusa membranosa	A. Glomerulonefritis membranosa pura B. Asociada con lesiones de la categoría II (A o B) C. Asociada con lesiones de la categoría III D. Asociada con lesiones de la categoría IV
Clase VI	Glomerulonefritis esclerosante avanzada	

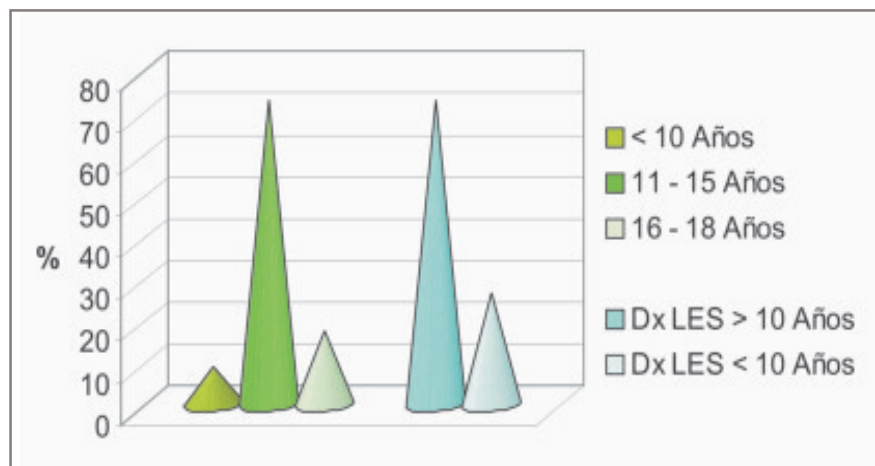
**Figura 1.** Nefropatía lúpica en niños: caracterización del grupo de pacientes Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003. Fuente: historias clínicas – grupo de pacientes del estudio

Tabla 3. Nefropatía lúpica en niños: caracterización clínica de NL de acuerdo con la clasificación de NL o la OMS ⁴

Clase OMS	Caracterización Clínica
Clase I	Ninguna
Clase II	Proteinuria o hematuria mínimas. Puede ocurrir remisión Remisión de la nefritis con el cambio a enfermedad difusa o membranosa
Clase III	Mínima proteinuria, hematuria microscópica, síndrome nefrótico o IR en 20% Responde a terapia con corticosteroides Usualmente no progresa a falla renal
Clase IV	Proteinuria y hematuria Síndrome nefrótico e insuficiencia renal en el 60%. Remisión en el 50% Falla renal en algunos pacientes 5-10 años después del inicio
Clase V	Síndrome nefrótico persistente Hipertensión en el 30% de los pacientes Remisión 30% Insuficiencia renal en la mayoría
Clase VI	Insuficiencia renal

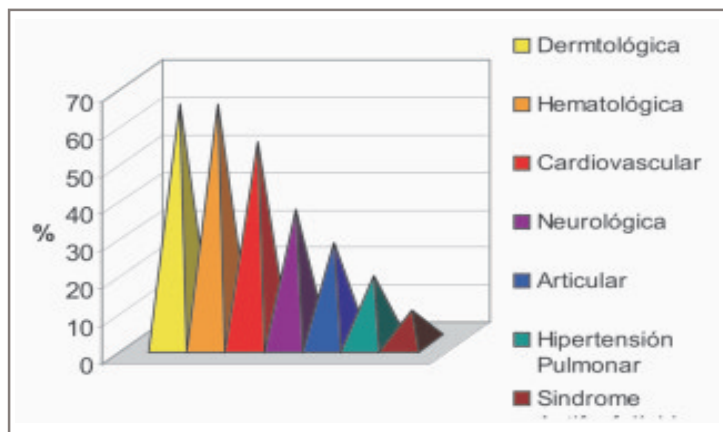


Figura 2. Nefropatía lúpica en niños: manifestaciones sistémicas de LES Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003. Fuente: historias clínicas – grupo de pacientes del estudio

cionar con los hallazgos histopatológicos tal como se aprecia en la tabla 3.

Material y Métodos

Se trata de un estudio retrospectivo-descriptivo para el cual se revisaron las historias clínicas de niños entre cinco y 18 años con diagnóstico

de LES y con sospecha clínica de NL. Esta última basada en alteraciones encontradas durante el examen físico y de hallazgos de laboratorio como disminución de función renal, hematuria o proteinuria en cualquier rango y según resultado de las biopsias renales entre marzo de 2001 y abril de 2003. Se obtuvieron los datos sobre edad, género, tiempo de diagnóstico

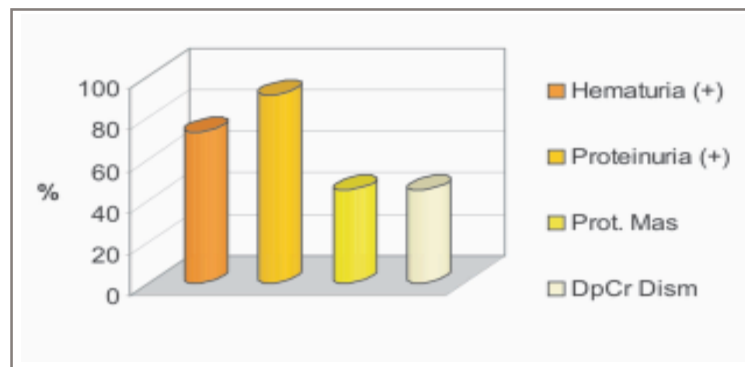


Figura 3. Nefropatía lúpica en niños: alteraciones en la función renal Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003. Fuente: historias clínicas- grupo de pacientes del estudio

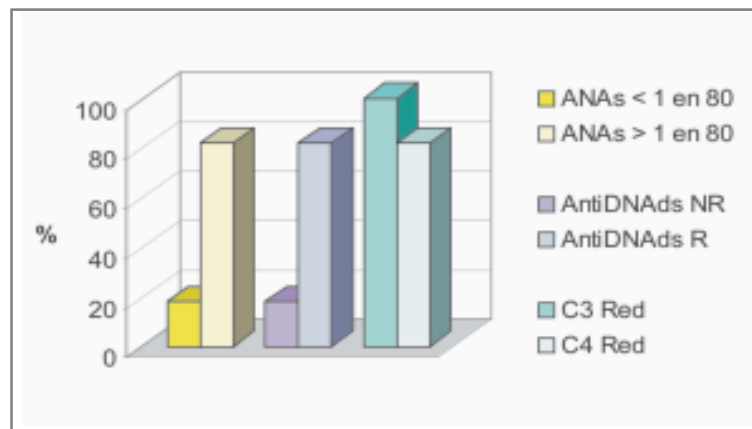


Figura 4. Nefropatía lúpica en niños: alteraciones inmunológicas Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003. Fuente: historias clínicas- grupo de pacientes del estudio

de LES, hallazgos de laboratorio como complemento (C3 y C4), anticuerpos antinucleares (ANAs), antiDNAds y sedimento urinario. Así como de los informes histopatológicos de las biopsias renales, tratamiento específico pre y post biopsia y evolución clínica.

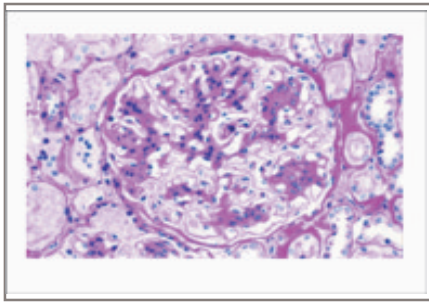
Resultados

El universo total fue de 11 pacientes (n=11), de los cuales 10 pertenecían al género femenino, las edades oscilaron entre los cinco y 18 años (media 13 años, moda 11). Tres pacientes (27%) tenían menos de 10 años al momento

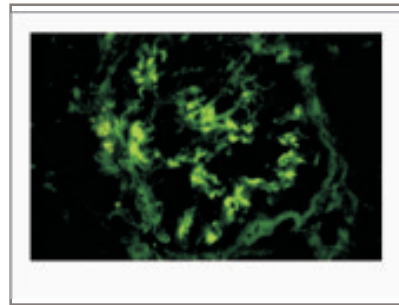
del diagnóstico. (Figura 1)

El cuadro clínico inicial de LES incluyó nefropatía en ocho pacientes, dos de los cuales tuvieron NL como única manifestación de LES, por otro lado, dos pacientes tuvieron clínica de nefropatía lúpica en promedio ocho meses después del diagnóstico de lupus, con un rango que varió entre 6 - 10 meses.

Las manifestaciones extrarrenales más frecuentes al momento del diagnóstico de NL fueron dermatológicas (eritema malar, úlceras mucosas) en siete pacientes (64%) y hematológicas (ane-

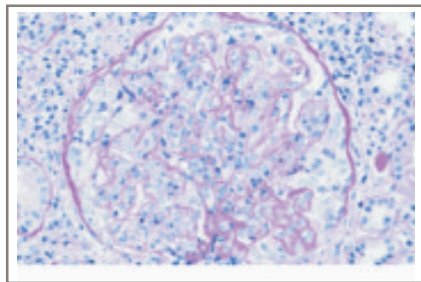


Nefropatía lúpica tipo II. Coloración de PAS

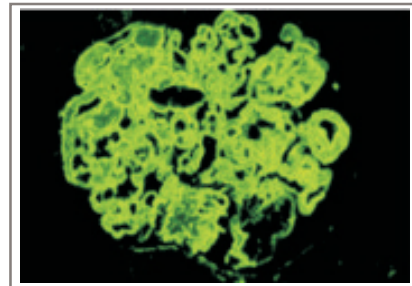


Nefropatía lúpica tipo II. IFI para IgM

Figuras 5,6. Nefropatía lúpica en niños: nefropatía lúpica tipo II Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003



Nefropatía lúpica tipo IV. Coloración de APS



Nefropatía lúpica tipo IV. IFI para IgG

Figuras 7,8. Nefropatía lúpica en niños: nefropatía lúpica tipo IV. Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003

mia, trombocitopenia, leucopenia) en siete pacientes. Otras manifestaciones fueron: cardiovasculares (pericarditis, efusión pericárdica, endocarditis de Libman Sacks) en seis pacientes; neurológicas: (corea, convulsiones, vasculitis) en cuatro pacientes, articulares (artritis) en tres; hipertensión pulmonar en dos; síndrome antifosfolípido en un paciente. (Figura 2)

Las alteraciones renales fueron: hematuria presente en ocho pacientes (73%), proteinuria en 10 (91%), la mitad de ellos en rango masivo y depuración de creatinina disminuida en cinco pacientes (45%). (Figura 3)

Los estudios inmunológicos mostraron ANAs positivos con diluciones mayores a 1/80 en nue-

ve pacientes, con predominio del patrón homogéneo en ocho pacientes (73%), los anticuerpos antiDNAs fueron positivos en nueve (82%); dos pacientes (18%) no tenían los marcadores mencionados positivos al momento de la biopsia; se halló consumo de C3 en los 11 pacientes (100%) y de C4 en nueve pacientes (82%). Los dos pacientes con antiDNAs negativo fueron los mismos que no presentaron consumo de C4, y el diagnóstico de LES en ellos se realizó por el patrón histológico e inmunofluorescencia de la biopsia. (Figura 4).

El compromiso renal se corroboró histopatológicamente en 10 pacientes y en un paciente el material fue insuficiente para estudio, de los 10 niños se encontró compromiso

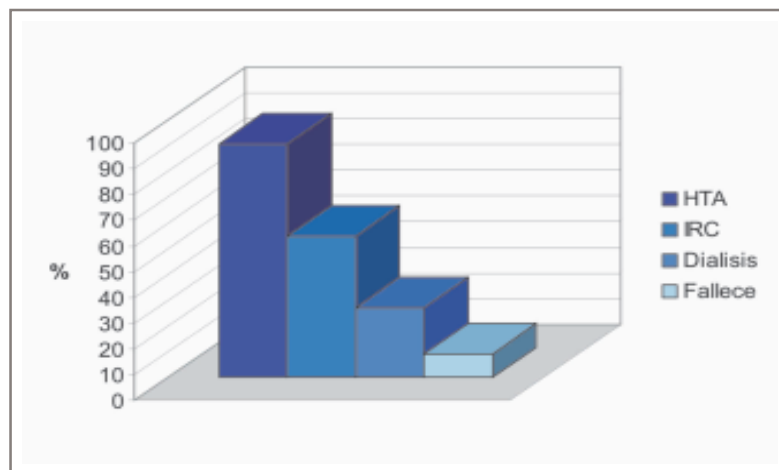


Figura 9. Nefropatía lúpica en niños: clínica reciente de los pacientes. Fundación Hospital de la Misericordia marzo 2001 - abril 2003. Fuente: historias clínicas – grupo de pacientes del estudio

glomerular en nueve y en uno compromiso intersticial. Según la clasificación la OMS para las alteraciones glomerulares, tres pacientes presentaron NL clase II (Figuras 5, 6), cinco NL clase IV (Figuras 7, 8) y uno (10%) NL clase VI.

La correlación entre la sospecha clínica de la clase OMS de NL con los resultados del estudio histopatológico renal fue del 90%.

Todos los pacientes recibían manejo con corticosteroides al momento de la realización de la biopsia. Después del procedimiento, el tratamiento se modificó en los seis niños que se clasificaron como NL clases IV y VI. En todos ellos se inició ciclofosfamida en cinco casos asociada a corticosteroides y en otro como monoterapia. Los tres pacientes clasificados como NL clase II, el paciente con nefritis túbulo intersticial y el paciente no clasificado continuaron recibiendo corticosteroides como monoterapia.

La situación clínica reciente de los sujetos del estudio es la siguiente: hipertensión arterial

(HTA) en diez pacientes, insuficiencia renal crónica seis pacientes, tres pacientes ingresaron al programa de diálisis peritoneal ambulatoria continua, una paciente requirió hemodiafiltración y murió. (Figura 9.)

Discusión

De los 11 pacientes estudiados con diagnóstico de LES y nefropatía lúpica, se encontró predominio del género femenino con una razón 10:1, similar a lo reportado en la literatura 8-12:1. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados entre los 10 y 17 años. Como se describió antes, la enfermedad es más frecuente en la segunda década de la vida, sin embargo fue llamativo observar que el 27% de los pacientes fue diagnosticado antes de los 10 años de edad lo cual es infrecuente y se relaciona con peor pronóstico (5,10).

Se encontró compromiso renal dentro de las manifestaciones iniciales de LES en 73% de los pacientes al momento de la realización de la biopsia, las series revisadas reportan del 75- 90% de

compromiso renal en el paciente pediátrico, resaltando la importancia del seguimiento de los niños con diagnóstico de lupus para detectar hematuria microscópica como marcador inicial de este compromiso (1,2,5,11).

Las manifestaciones multisistémicas se presentaron en nueve pacientes (82%), siendo más frecuentes las dermatológicas y hematológicas, notablemente mayor con relación a la serie del Hospital Universitario del Valle (HUV), que reportó compromiso hematológico en 56% y dermatológico en 38%. En otros estudios se encontró compromiso: articular (50%), púrpura vascular (10,64%), anemia hemolítica (10,64%), eritema malar (6,38%), alopecia (6,38%), síndrome antifosfolípido (4,26%), cerebritis (2,13%), corea (2,13%), (3,6).

En cuanto a los marcadores inmunológicos, de gran importancia en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad sistémica (LES), se encontró correlación con lo reportado en la literatura (consumo de las fracciones del complemento C3 y C4, anticuerpos antiDNAs y antinucleares positivos) en la mayoría de los pacientes, sin embargo es llamativo que dos pacientes tuvieron C4 dentro de límites normales y antiDNAs negativos al momento de la biopsia a pesar de un marcado compromiso renal (síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda), el diagnóstico en ellos se realizó por una alta sospecha clínica, reporte histológico y de inmunofluorescencia de las biopsias sugestivo de LES. Así mismo, estos dos casos fueron llevados a junta médica de expertos en el tema para definir diagnóstico y tratamiento. En la literatura se ha reportado lupus antiDNAs negativo, pero no se relaciona directamente con manifestaciones renales severas (1,12).

Al correlacionar las manifestaciones clínicas

renales (hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda) con el tipo histológico en los pacientes biopsiados se observó una adecuada correlación entre la clasificación de la NL y la clínica 90%, similar a lo referido en otras series. Aunque la biopsia renal es irremplazable, estos hallazgos tienen valor ya que cuando está contraindicada, las manifestaciones clínicas renales pueden sugerir el grado histológico y orientar la toma de decisiones con relación al esquema de tratamiento ideal para el paciente (5,13).

Las series mundiales reportan un predominio de la nefropatía lúpica clase IV (55-60%) al igual que lo encontrado en este estudio 56%, en contraste con lo reportado por la serie del HUV 34% de NL clase IV (3,45%), con clase I (17,24%), con clase II (17,24%) con clase III y (3,45%) con clase V.

El estudio realizado por Sorof reportó un incremento de la NL clase V, sin embargo esto no se observó en este estudio ni en los revisados en Latinoamérica (10,14-16).

El tratamiento inicial de los pacientes se realizó dependiendo de la severidad del cuadro y siguiendo los parámetros mundiales(1,5,17) después de la biopsia fueron manejados según el grado histológico. Existe controversia acerca del manejo de los pacientes con nefropatía lúpica ya que no se han realizado estudios aleatorizados que permitan elegir el tratamiento que demuestre mayor efectividad. Los pacientes con NL clase IV recibieron corticosteroide más ciclofosfamida (prednisona 60 mg/m²/día y ciclofosfamida en bolos intravenosos 500-1000 mg/m² mensuales por siete meses y luego cada tres meses por tres años o hasta remisión por 18 meses), basados en la experiencia reportada (1,2,5). Se ha informado sobre el uso de ciclofosfamida a dosis más bajas para pacientes pediátricos con

nefropatía lúpica clase IV, encontrando resultados similares en comparación con los pacientes que recibieron el esquema mencionado, sin embargo no se hallaron más estudios que den soporte a ese esquema de manejo (16).

La evolución clínica de estos pacientes es equiparable con la referida en la literatura mundial, la hipertensión arterial y el progreso a insuficiencia renal crónica son las complicaciones que se presentan con mayor frecuencia, mayor en pacientes con diagnóstico tardío o con poca adherencia al tratamiento (5,6,18-22).

El trasplante renal como alternativa de manejo en pacientes con enfermedad renal terminal por lupus se describe como un procedimiento eficaz que mejora la sobrevida con bajo índice de recidiva, como en el trabajo de Gipson con 254 niños con NL trasplantados (7). Ninguno de los pacientes de este estudio ha sido trasplantado.

Conclusiones

Los hallazgos clínicos y de laboratorio se correlacionaron con el grado de lesión histopatológica de la NL. La nefropatía lúpica clase IV fue la más común en la población del presente estudio.

La biopsia renal ayuda a determinar el pronóstico y define la terapia inmunosupresora en la NL, lo cual la hace una herramienta indispensable en el tratamiento integral de estos pacientes.

Se encuentra una pobre respuesta al tratamiento posiblemente en relación con el diagnóstico de nefropatía lúpica en estados avanzados de la enfermedad, ya que el 45% de los pacientes de este estudio cursa con insuficiencia renal crónica pese al manejo agresivo iniciado al momento del diagnóstico histológico.

La detección de la nefropatía lúpica debe hacerse de manera temprana dentro del curso del LES, para definir manejos que permitan prevenir la enfermedad renal terminal.

Existen dificultades en el manejo a largo plazo de los niños con nefropatía lúpica, ya que la posibilidad de ingresar a un programa de trasplante renal es limitada en nuestro medio.

Diagnosticar lupus eritematoso sistémico no es sencillo, en ocasiones se requiere además de un alto índice de sospecha clínica, el concurso de expertos y procedimientos invasivos, para lograr un manejo adecuado de la enfermedad y sus complicaciones.

Referencias

1. **Lang B, Silverman E.** A clinical overview of systemic lupus erythematosus in childhood. *Pediatrics Review* 1993; 14:194-202.
2. **Loredo A, Cota AR.** Lupus eritematoso sistémico. En: Loredo A, Carvajal L. *Medicina Interna Pediátrica*. 3ª ed en español. México: McGraw Hill; 1996:132-149.
3. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 1997;40:1725-1730
4. **Ferraz MB, Goldenberg J, Hilario MO, et al:** Evaluation of the 1982 ARA lupus criteria data set in pediatric patients. *Clinics of Experts of Rheumatology* 1994;12: 83:1994-1996
5. **Cameron JS.** Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;10:413-424
6. **Gastelbondo R, Álvarez D.** Nefritis Lúpica en niños de Santa fe de Bogotá: hallazgos clínicos y correlación clínica patológica. *Nefrología, Urología e Imágenes en Pediatría. Estado del arte en Latinoamérica. Memorias de las Jornadas Pediátricas de la Universidad del Rosario* 2001.
7. **Gipson DS, Ferris ME, Dooley MA, Huang K, Horgan SL:** Renal transplantation in children with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:455-63
8. **Gordillo G.** Glomerulopatía del lupus eritematoso sistémico. En: Gordillo G. *Nefrología Pediátrica*. 1ª ed. España: Mosby/doyma libros SA. 1996: 222-233
9. **Cook CD, Wedgwood RPJ, Craig JM:** Systemic Lu-

- pus Erythematosus. Description of 37 cases in children and discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics* 26: 570, 1960;26:570-573
10. **Silber TJ, Chatoor I, White PH:** Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. A review. *Clinics of Pediatrics* 1984;23:331-335.
 11. **Balow J E, Bumpas DT, Austin III HA.** Lupus nephritis. En: Brady HR, Willax C eds. *Therapy in Nephrology and arterial hypertension a company.* Brenner and Rector's. Canada: W B Saunders Company 1999.
 12. **Winfield JE, Faiferman I.** Avidity of anti-DNA in serum and IgG glomerular eluates from patients with systemic lupus erythematosus. Association of high avidity antinative anti-DNA antibody with glomerulonephritis. *J Clinic Invest* 1997;59:90-93
 13. **Emre S, Bilge I, Sirin A, Kilicaslan I, Nayir A, Oktem F, Uysal V.** Lupus nephritis in children: prognostic significance of clinicopathological findings. *Nephron*, 2001;87:177-200
 14. **Hurtado A, Asato C, Escudero E, Stromquist CS, Urcia J, Hurtado ME, de La Cruz S, Wener MH, Zavala R, Johnson RJ.** Clinicopathologic correlations in lupus nephritis in Lima, Peru. *Nephron* 83: 324, 1999;83:324-328
 15. **Pons Estel B, Alarcón Segovia D.** ¿Qué sabemos del lupus en Latinoamérica? Creación de una cohorte multinacional por el grupo latinoamericano del estudio del lupus Gladel. *Revista Mexicana de Reumatología* 2001; 16: 105-108.
 16. **Sorof JM, Perez MD, Brewer ED, Hawkins EP, Warren RW.** Increasing incidence of childhood class V lupus nephritis. *J Rheumatol* 1998;25:1413-1418
 17. **Austin HA, Klippel JH, Balow JE, Riche NG le, Steinberg AD, Plotz PH, and Decker JL.** Therapy of lupus nephritis, Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *New Eng* 1986;314:614-619
 18. **Falashi F, Ravelli A, Martigogni A:** Nephrotic range proteinuria, the major risk factor for early atherosclerosis in juvenile onset with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology* 2000;43:1405-1408.
 19. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheumatology* 2002;46:2121-2123.
 20. **Lehman TJA, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V.** Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*.1989; 83:235-239
 21. **Lehman T, Mouradian J.** Systemic lupus erythematosus. En: Holliday M and Barrat M Eds. *Pediatric Nephrology.* 3ªEd. Baltimore: Willians & Willians.1994:849-870.
 22. **Cassidy JT and Petty Re.** Systemic Lupus erythematosus. En: *Pediatric Rheumatology* 3ªEd. Philadelphia: WB Saunders Company.1995:260-310.