

Lupus eritematoso sistémico pediátrico

D. Stichweh y V. Pascual

Baylor Institute for Immunology Research, Dallas, Texas, Estados Unidos.

El lupus eritematoso sistémico (LES) pediátrico es una enfermedad autoinmunitaria crónica con manifestaciones clínicas complejas. A pesar de que la presentación, las manifestaciones clínicas, los hallazgos inmunológicos y el tratamiento del LES pediátrico son similares a los de pacientes adultos, hay aspectos especiales que se deben considerar en la población pediátrica. La supervivencia de pacientes con LES ha mejorado notablemente en la última década gracias al diagnóstico precoz de la enfermedad, el reconocimiento de pacientes con formas más leves de la enfermedad y la instauración de tratamientos tempranos y más agresivos. Sin embargo, el pronóstico de pacientes con LES continúa siendo grave. Aunque la patogénesis del LES continúa sin conocerse por completo, diferentes factores interactúan en su desarrollo: factores ambientales, hormonales y genéticos. Con el mejor entendimiento de la patogenia del LES, el desarrollo de tratamientos más específicos y menos tóxicos ayudarán a mejorar el pronóstico a largo plazo de esta enfermedad.

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico. Niños.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN CHILDREN

Pediatric systemic lupus erythematosus (pSLE) is a chronic multisystemic autoimmune disease with complex clinical manifestations. Although the presentation, clinical manifestations, immunological findings and treatment issues of pSLE are similar to those of adult SLE patients, there are special issues which need to be considered when dealing with SLE in children. During the last decade survival has improved remarkably as a result of earlier diagnosis, recognition of milder disease and better approaches to therapy. However, pSLE remains a potentially serious condition. Although the pathogenesis of SLE remains poorly understood, susceptibility involves a combination of environmental, hormonal and genetic factors. Better understanding of SLE pathogenesis will hopefully lead to more specific and less toxic therapies for this disease.

Key words:

Systemic lupus erythematosus. Children.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria multisistémica compleja que resulta de la interacción de factores ambientales, hormonales y genéticos. En los niños, la forma de presentación, la evolución clínica y los hallazgos inmunológicos se diferencian muy poco de los de los adultos con LES¹.

En la última década, el pronóstico de los pacientes con LES ha mejorado notablemente. Pero a pesar de la similitud en las opciones diagnósticas y terapéuticas en niños y adultos, existen aspectos especiales que se deben considerar en niños y adolescentes con LES: las formas del lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) son más graves que las de la población adulta. Además, el LESp interfiere de forma importante en la adaptación escolar, así como en aspectos psicosociales, relacionados, entre otros, con la apariencia física y el retraso del crecimiento en la población pediátrica².

EPIDEMIOLOGÍA

El LESp representa aproximadamente entre el 15 y el 20% del total de los pacientes con LES^{1,3-5}. Es más común en el sexo femenino que en el masculino, con una relación femenino:masculino de 2,3:1 a 9:1, dependiendo del estudio⁶⁻¹¹.

La incidencia de la enfermedad varía en los diferentes grupos étnicos. En mujeres caucásicas la incidencia de LES con inicio antes de los 19 años de edad es entre 6 y 18,9 casos/100.000, mientras que en mujeres afroamericanas es de 20-30/100.000 y en mujeres oriundas de Puerto Rico es de 16-36,7/100.000¹². El diagnóstico del LES no es común antes de los 10 años de edad y la edad promedio de presentación es 12,1 años⁶⁻¹¹.

Las secuelas y la mortalidad del LESp se asocian con varios factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana)^{5,13,14}. En la población afroamericana la afectación renal y neuropsiquiátrica (LES-NP) tiene ten-

Correspondencia: Dr. V. Pascual.

Baylor Institute for Immunology Research,
3434 Live Oak,
Dallas, TX 75204, Estados Unidos.
Correo electrónico: Virginip@Baylorhealth.edu

Recibido en julio de 2005.

Aceptado para su publicación en julio de 2005.

dencia a ser más grave¹⁵. Sin embargo, la asociación entre estos factores de riesgo y un peor pronóstico es controvertida^{14,16}.

En los últimos 50 años, la tasa de supervivencia del LESp ha mejorado de forma espectacular. De los años 1995 a 2004, la tasa de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 50 al 90% en pacientes con LESp⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES

Las características clínicas y la afectación de los diferentes órganos varían dependiendo de la edad de presentación, el sexo y la raza. En general, los niños con LES desarrollan formas más graves de la enfermedad con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos con LES. La tasa de afectación de los diferentes órganos implicados en la enfermedad es también superior en niños con LES^{2,17}.

Al inicio, el 40-90% de los niños se manifestarán con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), el 20-82% con afectación renal, el 20-74% con síntomas musculoesqueléticos, el 22-74% con eritema malar, el 15-45% con linfadenopatías y el 15-74% con visceromegalia^{4,7,9,18}.

Manifestaciones cutáneas

La piel se afecta con frecuencia en el LESp. Se han descrito diversas manifestaciones cutáneas en niños durante la evolución de la enfermedad incluyendo: eritema malar (22-74%), úlceras orales (26-48%), erupción vasculítica (10-52%), fotosensibilidad (16-50%), alopecia (7-48%), lesiones discoides (5-19%) y fenómeno de Raynaud^{4,7,9,18,19}.

Manifestaciones musculoesqueléticas

La artritis ocurre en más del 75% de los pacientes pediátricos con LES². Puede ser variable, habitualmente se presenta como una poliartritis simétrica, no erosiva, muy dolorosa, que afecta a articulaciones grandes y pequeñas y rara vez se asocia con cambios radiográficos.

En general, la artritis lúpica responde al tratamiento convencional. Ciertamente, la artritis puede ser la única manifestación del LES y, aunque algunos pacientes son inicialmente diagnosticados de artritis juvenil según los criterios del American College of Rheumatology (ACR), posteriormente cumplen los criterios diagnósticos clínicos y serológicos de LES².

Entre el 20 y el 30% de los pacientes presentan mialgias, aunque el desarrollo de verdadera miositis es menos frecuente. Las manifestaciones musculoesqueléticas también pueden ser secundarias a efectos adversos de los diversos tratamientos utilizados. Se han descrito complicaciones musculoesqueléticas derivadas del tratamiento como necrosis avascular, osteoporosis y retraso del crecimiento.

Alteraciones hematológicas

Hasta el 39% de los niños con LES desarrollan alteraciones hematológicas durante el transcurso de la enfermedad, uno de los criterios diagnósticos de LES del ACR^{20,21}.

La trombocitopenia autoinmunitaria es la manifestación inicial en el 15% de los casos pediátricos, aunque puede preceder en varios años a la aparición de LES^{1,3-5,21,22}. Se ha sugerido que entre el 20 y el 30% de los niños con púrpura trombocitopénica idiopática y anticuerpos antinucleares positivos en suero, desarrollarán posteriormente LES²¹. En el 27-52% de los casos pediátricos se observa leucopenia, principalmente debido a la disminución del número de linfocitos totales. La granulocitopenia también es común³.

Las alteraciones en la coagulación son hallazgos frecuentes. La prueba de Coombs es positiva en aproximadamente el 30-40% de los pacientes; sin embargo, menos del 10% desarrollarán hemólisis⁶. En el 75% de los pacientes con LESp se detectan anticuerpos antifosfolípido (AAF)²³. Los pacientes pediátricos con LES y AAF, específicamente el anticoagulante lúpico (AL), corren riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos. La incidencia de tromboembolismos en pacientes con AL positivo es del 54%²⁴. Por tanto, se debe considerar la anticoagulación de por vida después del primer episodio tromboembólico.

Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca en el LESp es similar a la de adultos con LES. Las formas principales son cuatro: pericarditis (la forma más común de afectación cardíaca), miocarditis, enfermedad valvular y enfermedad coronaria secundaria a arteritis coronaria o aterosclerosis²⁵. Las alteraciones cardíacas asintomáticas se ven con frecuencia en el LESp^{25,26}. De hecho, la isquemia miocárdica se ha descrito en el 16% de los niños asintomáticos²⁶.

La afectación cardíaca en los pacientes con LESp se reconoce hoy en día como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población. Los niños con LES presentan tasas mucho mayores de enfermedad coronaria que la población control. Este aumento en la incidencia de enfermedad coronaria se explica en parte por el incremento en los factores de riesgo cardíacos convencionales²⁷. Estos factores de riesgo incluyen: dislipidemia, concentraciones elevadas de homocisteína, presencia de AAF, AL, hipertensión arterial, hiperinsulinemia, proteinuria en rango nefrítico, expresión aumentada del ligando del CD40 y obesidad secundaria al uso de esteroides²⁷. Actualmente, el grupo de estudio multicéntrico Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus (APPLE) está evaluando el papel de las estatinas en la prevención de la aterosclerosis en la población pediátrica con LES.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

El LES-NP se produce en el 20-45% de niños y adolescentes, y constituye la tercera causa de mortalidad en esta población^{2,28,29}. A diferencia de otras manifestaciones de la enfermedad, existe afectación del sistema nervioso central (SNC) entre el 75 y el 80% de los pacientes durante el primer año tras el diagnóstico de LESp². Las manifestaciones del LES-NP son diversas, y varían desde una disfunción global del SNC con parálisis y convulsiones, hasta síntomas más leves o focales como cefalea o pérdida de la memoria². La presencia de AAF se asocia a trombosis y accidente cerebrovascular³⁰.

El diagnóstico del LES no pediátrico continúa siendo un reto debido a la falta de pruebas serológicas específicas². Aunque en general las pruebas de neuroimagen suelen ser de bastante utilidad clínica, el análisis del líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma, la tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden ser completamente normales en estos pacientes². Por otra parte, las pruebas funcionales de neuroimagen pueden presentar alteraciones en pacientes por lo demás asintomáticos²⁸ lo cual complica su interpretación. Se han estudiado diversas modalidades radiológicas para determinar si existe relación entre el estado clínico y las anomalías radiológicas del SNC, sin que exista consenso en la actualidad³⁰.

Afectación pulmonar

En el LESp el rango de afectación pulmonar es muy variable (5-77%) según las diferentes series publicadas hasta el momento^{29,31,32}. Las manifestaciones pulmonares varían desde alteraciones subclínicas hasta formas más complicadas que pueden llevar a la muerte. Las formas más frecuentes de afectación pulmonar incluyen pleuritis (forma más común), neumonitis, neumonía, neumotórax, enfermedad intersticial difusa, hipertensión pulmonar y hemorragia pulmonar; complicación infrecuente pero potencialmente letal. La mayoría de los niños desarrollan manifestaciones pulmonares en algún momento de la evolución de la enfermedad. La afectación pulmonar asintomática o subclínica en el LESp puede ser más común de lo que se piensa. Hasta en el 40% de los pacientes con LESp, sin evidencia clínica o cambios radiológicos de afectación pulmonar, se han encontrado pruebas de función pulmonar alteradas³¹. El patrón de enfermedad pulmonar que se observa con más frecuencia es la enfermedad pulmonar restrictiva²⁸. A pesar de que las pruebas de función pulmonar no se correlacionan con las manifestaciones clínicas, proporcionan una cuantificación objetiva del tipo e intensidad de la lesión funcional observada³².

Afectación renal

La afectación renal no sólo representa la primera manifestación de la enfermedad en el 60-80% de pacientes

con LESp^{7,33}, sino que también determina el pronóstico de los pacientes con LES. Aproximadamente el 80% de los pacientes que desarrollan alteraciones renales presentarán las alteraciones durante el primer año de enfermedad^{7,33,34}. Debido a que las manifestaciones clínicas no se correlacionan con los hallazgos histológicos, la biopsia renal es necesaria con el objetivo de establecer un diagnóstico preciso y decidir el tratamiento específico³³. En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la nefritis lúpica en seis categorías, basándose en los hallazgos histológicos²⁰. La nefropatía más común en el LESp es el grado IV y es la que más comúnmente se asocia con el desarrollo de enfermedad renal terminal o mortal.

Los episodios de exacerbación de las alteraciones de la función renal son comunes durante la evolución de la nefritis lúpica y con frecuencia se detectan por aumento de la proteinuria. La presencia de hipertensión arterial y edema periférico usualmente se asocian con las nefropatías en grados III y IV⁷. El pronóstico de los niños con nefritis lúpica depende principalmente de la intensidad de las lesiones histopatológicas según la clasificación de la OMS. A pesar de que la mayoría de los centros determinan el tratamiento a seguir dependiendo del grado histológico de nefropatía, el pronóstico a largo plazo continúa siendo difícil de predecir. Otros índices histológicos que se han desarrollado para evaluar la nefritis lúpica en el momento del diagnóstico y para predecir el pronóstico incluyen la clasificación del National Institute of Health (NIH)³⁵ y más recientemente un índice que considera los cambios compartimentales tubulointersticiales además de las características ya incluidas en los índices de actividad y cronicidad de lupus³⁶.

El pronóstico de la nefritis lúpica ha mejorado en gran medida en la última década. La tasa actual de supervivencia a los 5 años para los niños afectados varía entre el 78 y el 92%^{7,37} y la tasa de supervivencia renal desde el momento del diagnóstico oscila entre el 44 y el 93%^{7,35}.

DIAGNÓSTICO

La naturaleza heterogénea del lupus hace que sea un reto médico diagnóstico. Debido a que no existe un síntoma o hallazgo exclusivo para hacer el diagnóstico de la enfermedad, el ACR ha establecido criterios clínicos generales para la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de lupus. Las normas, creadas en 1982 y actualizadas en 1997 (tabla 1), combinan 11 criterios (clínicos y de laboratorio) y permiten establecer el diagnóstico de LES cuando cuatro o más criterios están presentes³⁸.

La distinción entre inflamación activa y los síntomas debidos bien al daño acumulativo o a los efectos secundarios derivados del tratamiento constituye un reto hoy en día. En cada visita clínica se debe realizar una historia clínica y examen físico detallado (tabla 2). La evaluación de la actividad de la enfermedad es crucial para decidir el

TABLA 1. Criterios revisados de la clasificación de lupus eritematoso sistémico

1. Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre las prominencias malares, sin afectación de los pliegues nasolabiales
2. Erupción discoide: placas eritematosas elevadas con descamación queratótica adherente; cicatrización atrófica puede ocurrir en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad: erupción cutánea como resultado de una reacción inusual a los rayos solares, por historia u observación del médico
4. Úlceras orales: ulceración oral o nasofaríngea, usualmente indolora, observada por el médico
5. Artritis: no erosiva, involucrando a 2 articulaciones periféricas o más, caracterizada por dolor, tumefacción o derrame
6. Serositis
a) Pleuritis: historia de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o evidencia de derrame pleural
b) Pericarditis: documentada por electrocardiograma, roce o evidencia de derrame pericárdico
7. Alteraciones renales
a) Proteinuria de más de 0,5 g/24 h o 3+, persistente
b) Cilindros celulares: glóbulos rojos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Afectación neurológica
a) Convulsiones: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica
b) Psicosis: en ausencia de medicamentos ofensivos o de alteración metabólica
9. Alteración hematológica
a) Anemia hemolítica
b) Leucopenia inferior a 4.000/ μ l en dos o más ocasiones
c) Linfopenia inferior a 1.500/ μ l en dos o más ocasiones
d) Trombocitopenia inferior a 100.000/ μ l en ausencia de fármacos expeditivos
10. Alteración inmunológica
a) Anticuerpo anti-ADN elevado
b) Anticuerpo anti-Smith positivo
c) Hallazgos positivos de anticuerpos antifosfolípidos basado en:
– Anticardiolipinas IgG/IgM
– Anticoagulante lúpico
– Prueba serológica de sífilis falsa positiva, presente como mínimo durante 6 meses
11. Anticuerpo antinuclear en valores elevados

Tomada de Hochberg³⁸.

tratamiento más efectivo. En pediatría se han usado y validado varios índices de actividad para el LES (tabla 3).

PATOGENIA

Aunque la patogenia del LES continúa sin conocerse, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se atribuye a una combinación de factores ambientales, hormonales y genéticos. Entre los factores ambientales asociados al desarrollo de lupus el más conocido es la luz ultravioleta, la cual origina una erupción cutánea fotosensible que puede desencadenar una exacerbación generalizada de la enfermedad³⁹. También existen cada vez más pruebas de

que algunas infecciones, como la ocasionada por el virus de Epstein-Barr (VEB), podrían ser el desencadenante inicial de las respuestas autoinmunitarias específicas del lupus. Se ha descrito, en niños y adultos con LES, una incidencia más elevada de infección por el VEB, títulos más elevados de proteínas anti-VEB y una carga viral por encima de lo normal^{40,41}.

Factores genéticos

Los datos epidemiológicos, la fuerte agregación familiar del LES y la tasa de concordancia conocida de la enfermedad en gemelos sugieren la existencia de factores genéticos que predisponen al desarrollo de LES. Los hermanos de pacientes con LES tienen un riesgo relativo aumentado de desarrollar la enfermedad comparado con la población general⁴² y los gemelos monoigóticos tienen un aumento en la concordancia (> 20%) comparado con gemelos dizigóticos y otros hermanos (2-5%)^{43,44}. A través de estudios genéticos y de asociación, más de 60 *loci*⁴⁵⁻⁴⁷, que incluyen alelos de la región HLA, receptores de la región Fc γ y componentes de la cascada del complemento, se han asociado con la patogenia del LES^{45,48}. La deficiencia homocigótica de uno de los componentes de la cascada de complementos (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone al LES⁴⁹. Pacientes con deficiencia de un componente del complejo C1 o C4 exhiben la prevalencia más fuerte (> 80%) y una enfermedad grave. En cambio, la gravedad de la enfermedad es menor en pacientes con deficiencia del C2⁴⁹.

Alteraciones inmunológicas

El LES se puede deber a alteraciones inmunológicas diversas que requieren de la contribución de linfocitos T, linfocitos B, células dendríticas y otras células no linfoides. Las alteraciones inmunológicas que se observan con más frecuencia son: producción de autoanticuerpos patológicos, activación anormal de los linfocitos T y B y eliminación defectuosa de cuerpos apoptóticos e inmunocomplejos por el sistema inmunológico³⁹.

Linfocitos T

Aunque se han descrito numerosas alteraciones en la función de los linfocitos T en el LES no se encuentran de forma constante en todos los pacientes. Existe evidencia de:

1. Linfopenia a expensas de linfocitos T, muchos estudios demuestran la reducción de los linfocitos T CD8+, mientras que otros estudios describen una reducción en linfocitos T CD4+.

2. Defectos funcionales, como una disminución de la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+⁵⁰ y una menor capacidad de controlar la producción de autoanticuerpos por los linfocitos B.

3. Activación sostenida de linfocitos T CD8+ y producción anómala de citocinas³⁹.

TABLA 2. Laboratorios y exploraciones de rutina indicadas para el seguimiento de pacientes ambulatorios con lupus eritematoso sistémico pediátrico

En cada visita médica	Cada 6 meses	Cada 12 meses
Hemograma completo	Examen de orina de 24 h (proteína/creatinina)	Radiografía de tórax
VSG y PCR	Anticardiolipinas	ECG
Creatinina/albumina/electrolitos	Anticoagulante lúpico	TC torácica
Análisis de orina (proteína/sangre/casts)	Fosfatidil serina	PPF con coeficiente de difusión
Aldolasa /CPK	Apolipoproteínas	RM cerebral
Pruebas de función hepática	β_2 -glucoproteínas	Densitometría ósea
CH50/C3/C4	TP/TPT	–
Anticuerpo anti-ADN	Perfil lipídico	–
Presión arterial	Examen oftalmológico	–

VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; ECG: electrocardiograma; TC: tomografía computarizada; PPF: prueba de función pulmonar; CPK: creatinfosfocinasa; RM: resonancia magnética; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo de tromboplastina.

Los linfocitos T de los pacientes con lupus exhiben respuestas aberrantes a estímulos como por ejemplo una mayor producción de calcio y menor secreción de interferón- α (IFN- α) e IL-2⁵¹. Estos linfocitos también expresan marcadores de activación como los antígenos DR+⁵² y son capaces de facilitar la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B⁵³. Se piensa que los linfocitos T lúpicos utilizan mecanismos diferentes de supervivencia ante la coestimulación comparado con los linfocitos T normales. Se ha descrito recientemente que los linfocitos T activados de pacientes con LES son más resistentes a la anergia y la apoptosis debido a un aumento en la expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la cual, en cambio, aumenta c-FLIP (homólogo celular de la proteína inhibidora viral FLICE) y atenúa la señal de FAS, uno de los mediadores de apoptosis. Sin embargo, únicamente ciertos inhibidores de COX-2 parecen poder inducir apoptosis de linfocitos T autorreactivos y suprimir la producción de autoanticuerpos anti-ADN patológicos en ratones propensos a padecer lupus⁵⁴.

Linfocitos B y autoanticuerpos

Los linfocitos B desempeñan un papel importante en la patogenia del LES por ser responsables de la hiper-gammaglobulinemia y producción de anticuerpos contra el antígenos nucleares y de superficie celular, una de las anomalías inmunológicas más prevalentes en el LES. El desarrollo de algunos de los autoanticuerpos, como los anticuerpos anti-ADN de cadena doble, se correlaciona estrechamente con el inicio de la enfermedad⁵¹ mientras que otros anticuerpos, como los AAF y anti-Ro, pueden ser detectados meses o años antes de la presentación de síntomas clínicos de LES⁵⁵.

Los pacientes con LESp sufren una intensa linfopenia B que afecta tanto a los linfocitos B *naive* como a las de memoria, mientras que las células plasmáticas precursoras oligoclonales se encuentran muy expandidas en la sangre periférica⁵⁶.

TABLA 3. Instrumentos para la evaluación de niños con lupus eritematoso sistémico

Índice	Evaluación	Referencia
ECLAM	Actividad global	10
SLEDAI	Actividad global	17
SLAM	Gravedad de la enfermedad	17
BILAG	Actividad basada en órganos afectados	17
SLICC/ACR	Daño orgánico permanente	69
Forma corta 36	Estado de salud	70
CHAQ	Estado de salud	71

Estudios genéticos en individuos sanos han demostrado que los linfocitos B en la médula ósea y los recientemente emigrados a sangre periférica expresan anticuerpos autorreactivos. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos B autorreactivos son eliminados del repertorio de linfocitos B *naive* maduros en dos estadios de su desarrollo⁵⁷. Estos puntos de control son defectuosos en los pacientes con LES. El 25-50% de los linfocitos B *naive* de pacientes con LES producen anticuerpos autorreactivos aun antes de su participación en la respuesta inmunológica contra antígenos externos, comparado con sólo un 5-20% en la población control⁵⁸.

Células dendríticas

Los individuos con LES muestran importantes alteraciones en la homeostasia de las células dendríticas. Se ha observado que estos pacientes producen un exceso de IFN- α , el cual induce la diferenciación de monocitos CD14+ de sangre periférica en células dendríticas maduras capaces de capturar células apoptóticas y presentar sus antígenos a linfocitos T y B autorreactivos, lo que da lugar a una alteración en la tolerancia hacia estos antígenos^{59,60}.

A pesar de que solamente una fracción de los pacientes con enfermedad activa presentan valores elevados de

TABLA 4. Tratamiento actual para el lupus eritematoso sistémico pediátrico

Tratamiento	Indicación	Toxicidad
Corticoides	Exacerbación del lupus, afectación de órganos	Alta
Hidroxicloroquina	Prevención de exacerbaciones, manifestaciones cutáneas y articulares	Baja
Azatioprina	Nefritis lúpica, LES-NP	Moderada
Ciclofosfamida	Complicaciones mortales (nefritis, LES-NP, hemorragia pulmonar)	Alta
Metotrexato	Artritis, nefritis lúpica (con ciclofosfamida concomitante)	Moderada
Aspirina	AAF positivos	Baja
AINE	Manifestaciones articulares	Moderada
Ciclosporina	Nefritis lúpica	Alta
Vitamina D y calcio	Prevención de la osteoporosis	Baja
Bifosfonatos	Osteoporosis	Baja
Micofenolato mofetil	Nefritis lúpica	Alta

LES-NP: lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AAF: anticuerpos antifosfolípidos.

IFN- α circulante, recientes análisis sobre la expresión global de genes (*microarrays*) han demostrado la presencia de genes inducidos por el IFN- α en las células sanguíneas mononucleares de los pacientes con LES⁶⁰. Estos estudios también demostraron que grandes dosis de glucocorticoides⁶¹ revierten la expresión de los genes inducidos por IFN. Estudios preliminares parecen indicar que estos medicamentos inducen la apoptosis de las células productoras de IFN o células dendríticas plasmacitoides (Palucka et al publicación pendiente). Por tanto, es posible que una de las acciones más importantes de los glucocorticoides en LES se produzca a través de la inhibición de la secreción de IFN- α .

Apoptosis

Una característica común de los autoantígenos del LES es que están expuestos en la superficie⁶² de las células apoptóticas, donde pueden ser detectados por el sistema inmunitario. Hay pruebas recientes de que los cuerpos apoptóticos son eliminados en condiciones normales por las células dendríticas inmaduras y presentados para inducir tolerancia en linfocitos T⁶³. La deficiente eliminación de células apoptóticas podría proporcionar una carga excesiva de antígenos nucleares a las células dendríticas maduras, extremadamente inmunógenas, y como consecuencia estos antígenos serían presentados a los linfocitos T, facilitando la rotura de tolerancia y el desarrollo de LES.

Otros factores vinculados a la patogénesis del LES y que podrían ejercer un efecto sobre la apoptosis están representados por los estrógenos, los rayos ultravioletas⁶⁴, las infecciones⁶⁵ y los propios autoanticuerpos⁶⁶.

TRATAMIENTO

El tratamiento del LES depende de las manifestaciones clínicas y de la presencia/ausencia de afectación de órganos vitales (tabla 4). Aunque los corticoides constituyen una causa importante de morbilidad en el LESp continúan

siendo parte fundamental del tratamiento debido a dramático y rápido impacto que tienen sobre las exacerbaciones de la enfermedad. Su efectividad en el tratamiento del LES ha sido reconocida desde 1950. La metilprednisolona (MEP) intravenosa (IV) en forma de bolo se ha usado para tratar con éxito la afectación de órganos vitales y/o ciertas manifestaciones que conllevan una elevada mortalidad. Los antipalúdicos son efectivos para tratar manifestaciones más leves y, a su vez mejoran la densidad ósea y la dislipoproteinemia⁶⁷. La ciclofosfamida (CYC) permanece como primera línea de tratamiento para la afectación de órganos vitales. Se ha demostrado que reduce la morbilidad y mejora la mortalidad de pacientes con lupus. El NIH⁶⁸ demostró hace ya más de 20 años que bolos IV mensuales de CYC tienen una efectividad comparable con la CYC oral, pero con menor toxicidad. Desde entonces, el tratamiento estándar para la nefritis lúpica siguen siendo los bolos IV mensuales de CYC durante 6-7 meses, con glucocorticoides concomitantes a dosis elevadas, seguido de una fase de mantenimiento de 2 años (CYC cada 2-3 meses).

Todo paciente que recibe CYC y altas dosis de glucocorticoides también debe recibir trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico con el fin de prevenir la infección oportunista más común en pacientes con LES, la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

El tratamiento del LES no es solamente farmacológico. Otras medidas son asimismo muy importantes, como la educación del paciente, la protección contra los rayos ultravioletas, el tratamiento y la prevención de las infecciones y de los factores de riesgo cardiovascular, y el tratamiento de otras complicaciones como por ejemplo la osteoporosis.

A pesar de que el pronóstico del LESp ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. A medida

TABLA 5. Nuevos tratamientos en desarrollo para el lupus eritematoso sistémico

Tratamiento	Mecanismo de Acción	Resultado de Estudios en Humanos	Referencia
Abetimus sódico (LJP 394)	Inmunomodulador de linfocitos B mediante unión a receptores anti-ADN	Mejoría serológica y de la calidad de vida, mínima reducción de las exacerbaciones renales	72, 73
Antagonista de CD20 (rituximab)	Depleción de linfocitos B	Mejoría de actividad del lupus, de la función renal, de la hemoglobina, VSG y C3	74, 75
Anticuerpo antiligando CD40 (IDEC 131, BG9588)	Inmunomodulador de linfocitos B mediante producción de autoanticuerpos contra linfocitos B	Reducción del anticuerpo anti-ADN, proteinuria, hematuria, y SLEDAI; aumento en fenómenos tromboembólicos	76-78
Anticuerpo monoclonal estimulador de linfocitos (Lymphostat B)	Inmunomodulador del desarrollo y diferenciación de linfocitos B	Reducción del anticuerpos anti-ADN y de inmunoglobulinas	79, 80
Antagonista recombinante del receptor IL-1 (Anakinra)	Antagonista fisiológico del receptor de IL-1	Reducción de las manifestaciones articulares, C3 y C4	81, 82
Anticuerpo monoclonal anti-IL-10	IL-10 es un factor de diferenciación de linfocitos B	Reducción de las manifestaciones cutáneas y articulares, y del SLEDAI	83
Trasplante autólogo hematopoyético de células madres	Repoblación de la médula ósea con células madres hematopoyéticas sanas	Mejoría de la actividad del lupus, función de órganos, títulos anti-ADN, 12% de mortalidad, < 50% curación	84-86
Antígeno citotóxico 4 de linfocitos T (CTLA4, CD152)	Efecto inhibitorio sobre la activación de linfocitos T	Estudios en progreso con pacientes con LES (aún sin resultados publicados)	87, 88

VSG: velocidad de sedimentación globular.

que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente a la población pediátrica (tabla 5).

BIBLIOGRAFÍA

- Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:456-9.
- Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:561-77.
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol.* 1995;34:866-72.
- Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr.* 1999;135:500-5.
- Carreno L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1999;8:287-92.
- Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:443-67.
- Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska-Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:36-44.
- Miettunen PM, Ortiz-Álvarez O, Petty RE, Cimaz R, Malleson PN, Cabral DA, et al. Gender and ethnic origin have no effect on longterm outcome of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31:1650-4.
- Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1536-42.
- Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: Cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis Rheum.* 2002;46:436-44.
- Lo JT, Tsai MJ, Wang LH, Huang MT, Yang YH, Lin YT, et al. Sex differences in pediatric systemic lupus erythematosus: A retrospective analysis of 135 cases. *J Microbiol Immunol Infect.* 1999;32:173-8.
- Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:3-12.
- Swaak AJ, Nossent JC, Bronsveld W, Van Rooyen A, Nieuwenhuys EJ, Theuns L, et al. Systemic lupus erythematosus. II. Observations on the occurrence of exacerbations in the disease course: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Ann Rheum Dis.* 1989;48:455-60.
- Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics.* 1989;83:235-9.
- Vyas S, Hidalgo G, Baqi N, Von Gyzki H, Singh A. Outcome in African-American children of neuropsychiatric lupus and lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:45-9.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35:630-40.
- Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change

- in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1354-60.
18. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschenes G, Cochat P, Haddad E, Kone-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pediatr.* 2003;10:147-57.
 19. Wananukul S, Watana D, Pongprasit P. Cutaneous manifestations of childhood systemic lupus erythematosus. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:342-6.
 20. 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;25:1271-7.
 21. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2003;143:666-9.
 22. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1999;78:167-75.
 23. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:820-6.
 24. Levy DM, Massicotte MP, Harvey E, Hebert D, Silverman ED. Thromboembolism in paediatric lupus patients. *Lupus.* 2003;12:741-6.
 25. Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:854-9.
 26. Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 1998;132:109-16.
 27. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldana G, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:160-5.
 28. Arkachaisri T, Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus and related disorders of childhood. *Curr Opin Rheumatol.* 1999;11:384-92.
 29. Lehman TJ. Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
 30. Lee T, Von Scheven E, Sandborg C. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome in children and adolescents. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:415-21.
 31. Trapani S, Camiciottoli G, Ermini M, Castellani W, Falcini F. Pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus: A study on lung function in patients asymptomatic for respiratory disease. *Lupus.* 1998;7:545-50.
 32. Ciftci E, Yalcinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A report of five cases. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:587-91.
 33. Bakkaloglu A. Lupus nephropathy in children. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:126-8.
 34. Sandborg CI. Childhood systemic lupus erythematosus and neonatal lupus syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 1998;10:481-7.
 35. Zappitelli M, Duffy C, Bernard C, Scuccimarri R, Watanabe Duffy K, Kagan R, et al. Clinicopathological study of the WHO classification in childhood lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:503-10.
 36. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Remy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2000;58:1160-73.
 37. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children—a review of 167 patients. *Pediatrics.* 1994;94:335-40.
 38. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
 39. Mageed RA, Prud'homme GJ. Immunopathology and the gene therapy of lupus. *Gene Ther.* 2003;10:861-74.
 40. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100:3019-26.
 41. Moon UY, Park SJ, Oh ST, Kim WU, Park SH, Lee SH, et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R295-302.
 42. Hochberg MC. Prevalence of systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1981-2. *Ann Rheum Dis.* 1987;46:664-6.
 43. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med.* 1975;59:533-52.
 44. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35:311-8.
 45. Kelly JA, Moser KL, Harley JB. The genetics of systemic lupus erythematosus: Putting the pieces together. *Genes Immun.* 2002;3 Suppl 1:71-85.
 46. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2001;15:397-408.
 47. Sestak AL, Nath SK, Harley JB. Genetics of systemic lupus erythematosus: How far have we come? *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31:223-44.
 48. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, et al. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest.* 1997;100:1059-70.
 49. Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:431-56.
 50. Goto M, Tanimoto K, Horiuchi Y. Natural cell mediated cytotoxicity in systemic lupus erythematosus: Suppression by antilymphocyte antibody. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1274-81.
 51. Kyttaris VC, Tsokos GC. T lymphocytes in systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:548-52.
 52. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. A disease with a complex pathogenesis. *Lancet.* 2001;358 Suppl:65.
 53. Inghirami G, Simon J, Balow JE, Tsokos GC. Activated T lymphocytes in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus induce B cells to produce immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 1988;6:269-76.
 54. Xu L, Zhang L, Yi Y, Kang HK, Datta SK. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by upregulating COX-2. *Nat Med.* 2004;10:411-5.
 55. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2003;349:1526-33.
 56. Arce E, Jackson DG, Gill MA, Bennett LB, Banachereau J, Pascual V. Increased frequency of pre-germinal center B cells

- and plasma cell precursors in the blood of children with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2001;167:2361-9.
57. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science.* 2003;301:1374-7.
 58. Yurasov S, Wardemann H, Hammersen J, Tsuiji M, Meffre E, Pascual V, et al. Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *En prensa. J Exp Med.* 2005.
 59. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science.* 2001;294:1540-3.
 60. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003;197:711-23.
 61. Winoto A, Littman DR. Nuclear hormone receptors in T lymphocytes. *Cell.* 2002;109 Suppl :57-66.
 62. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179:1317-30.
 63. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:685-711.
 64. McMurray RW, Suwannaroj S, Ndebele K, Jenkins JK. Differential effects of sex steroids on T and B cells: Modulation of cell cycle phase distribution, apoptosis and bcl-2 protein levels. *Pathobiology.* 2001;69:44-58.
 65. Rosen A, Casciola-Rosen L, Ahearn J. Novel packages of viral and self-antigens are generated during apoptosis. *J Exp Med.* 1995;181:1557-61.
 66. Nakamura N, Ban T, Yamaji K, Yoneda Y, Wada Y. Localization of the apoptosis-inducing activity of lupus anticoagulant in an annexin V-binding antibody subset. *J Clin Invest.* 1998;101:1951-9.
 67. Borba EF, Bonfa E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol.* 2001;28:780-5.
 68. Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med.* 1986;314:614-9.
 69. Ravelli A, Duarte-Salazar C, Buratti S, Reiff A, Bernstein B, Maldonado-Velázquez MR, et al. Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum.* 2003;49:501-7.
 70. Stoll T, Gordon C, Seifert B, Richardson K, Malik J, Bacon PA, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:1608-14.
 71. Hochberg MC, Sutton JD. Physical disability and psychosocial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1988;15:959-64.
 72. Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA, McKay JD, Cardiel MH, Strand V, et al. LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:442-54.
 73. Wallace DJ, Tumlin JA. LJP 394 (abatumumab sodium, Riquent) in the management of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:323-7.
 74. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, Ehrenstein MR, Isenberg DA. An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2673-7.
 75. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, Pugh-Bernard AE, Felgar RE, Looney RJ, et al. Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3580-90.
 76. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:719-27.
 77. Davis JC Jr, Totoritis MC, Rosenberg J, Sklenar TA, Wofsy D. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2001;28:95-101.
 78. Kalunian KC, Davis JC Jr, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3251-8.
 79. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3253-65.
 80. Furie R. Safety and pharmacodynamic results of a phase I single and double dose-escalation study of Lymphostat-B in SLE patients. *Arthritis Rheum.* 2003;48 Suppl :377.
 81. Moosig F, Zeuner R, Renk C, Schroder JO. IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13:605-6.
 82. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:630-3.
 83. Llorente L, Zou W, Levy Y, Richaud-Patin Y, Wijdenes J, Alcocer-Varela J, et al. Role of interleukin 10 in the B lymphocyte hyperactivity and autoantibody production of human systemic lupus erythematosus. *J Exp Med.* 1995;181:839-44.
 84. Wulffraat NM, Sanders EA, Kamphuis SS, Rijkers GT, Kuis W, Lilien M, et al. Prolonged remission without treatment after autologous stem cell transplantation for refractory childhood systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44:728-31.
 85. Tyndall A, Saccardi R. Haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: Results from phase I/II studies, prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:1-9.
 86. Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Van Laar JM, Farge D, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35:869-79.
 87. Hirashima M, Fukazawa T, Abe K, Morita Y, Kusaoi M, Hashimoto H. Expression and activity analyses of CTLA4 in peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2004;13:24-31.
 88. Davidson A, Diamond B, Wofsy D, Daikh D. Block and tackle: CTLA4lg takes on lupus. *Lupus.* 2005;14:197-203.