

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO:

análisis de 20 casos

DRES. EDUARDO LUNA-YEPEZ y RAUL MURIEL

*Hospital Carlos Andrade Marín, Instituto Ecuatoriano
de Seguridad Social, Quito.*

Talbot (1) y Friou (2) entre otros, han contribuido en forma significativa a la descripción y reconocimiento clínico de la enfermedad.

El LES es una enfermedad inflamatoria multisistémica, heterogénea y actualmente se la considera el prototipo de la enfermedad humana mediada por depósitos de complejos inmunitarios (3-7).

Aunque existen innumerables trabajos sobre las manifestaciones del LES, en el Ecuador no se ha estudiado este tipo de patología, exceptuando unos trabajos realizados por médicos ecuatorianos quienes utilizaron como diagnóstico de base de la enfermedad el fenómeno de la célula LE descrito por HARGRAVES en 1948 (8, 36-38).

La presencia y severidad de las manifestaciones clínicas que parecen estar moduladas por factores genéticos hormonales, raciales, y ambientales,

pueden variar de unos lugares a otros (3, 5, 9, 15).

La frecuencia de las distintas manifestaciones en el LES es variable de una a otra casuística (10, 11, 12, 13, 14) por lo que presentamos nuestra experiencia basada en el análisis de 20 casos de LES, diagnosticados y tratados en el Servicio de Medicina Interna General del Hospital Carlos Andrade Marín, durante un período de 11 años (1975-1986). Uno de nosotros (E.L.Y.) presentó previamente un análisis de treinta casos observados en 31 años (1955-1986) que incluye a más de los 20 ahora estudiados, nueve de su consulta privada y uno de los hospitales del Ministerio de Salud Pública.

MATERIALES Y METODOS

Se analizan 20 casos de LES diagnosticados y tratados en el Servicio de

Medicina Interna General en el Hospital Carlos Andrade Marín del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, durante los últimos 11 años, desde el 1º de noviembre de 1975 al 30 de noviembre de 1986.

Hemos conocido y seguido el proceso de la enfermedad en todos y cada uno de los pacientes. Además elaboramos un protocolo de investigación y hemos revisado todos los expedientes clínicos de los pacientes que egresaron con el diagnóstico de LES.

La definición de los casos estuvo basada en los criterios publicados por la ARA en 1982 para la clasificación del LES (17).

Sólo los pacientes que mostraron cumplir con cuatro, o más de los cuatro criterios mencionados al momento del diagnóstico definitivo, fueron analizados en este estudio.

Hemos prescindido de los casos de lúpus inducido por drogas y de aquellos diagnosticados como lúpus discoide sin compromiso sistémico (18, 19).

El material biopsico renal fue examinado por el Dr. Nicolás Vivar, patólogo del Hospital Carlos Andrade Marín, con microscopía óptica, electrónica y técnicas de inmunofluorescencia (3,30,31).

Se destacan en este trabajo las características clínicas, biológicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados.

RESULTADOS

El diagnóstico definitivo de LES se realizó en 20 pacientes. En 9 años se

diagnosticó el 35% de casos (siete) y en los últimos 2 años el 65% (13) como se demuestra en la Fig. 1.

LED (Análisis de 20 casos) H.CAM. PORCENTAJE DE CASOS POR AÑO

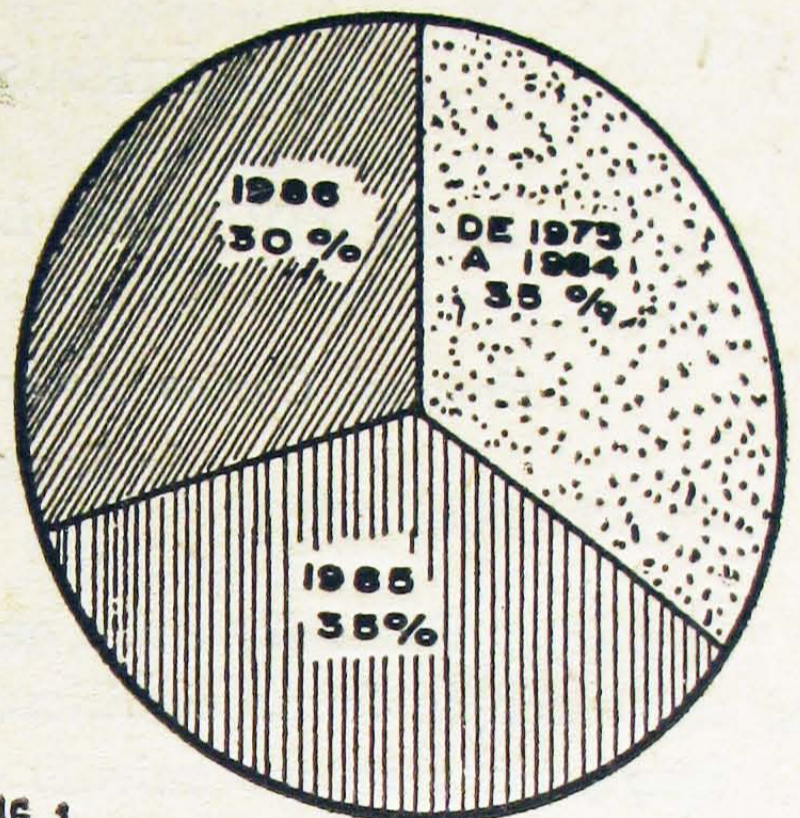


FIG. 1

El término medio de casos por año ha sido de 1,8 en los 11 años y 6,5 en los dos últimos años.

La distribución según el sexo correspondió a 19 mujeres (95%) y 1 varón (5%).

Fig. 2.

La edad media al inicio de la enfermedad fue de 26,2 años y la edad media en el momento de efectuarse el diagnóstico fue de 29,4 años (límites 16-44 años) con un pico en la segunda década Fig. 2.

El tiempo medio transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y signos clínicos y el diagnóstico definitivo ha sido de 2,8 años.

Dieciocho pacientes (90%) pertenecen a las razas blanca y mestiza y dos

LED (Análisis de 20 casos) H. CAM
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

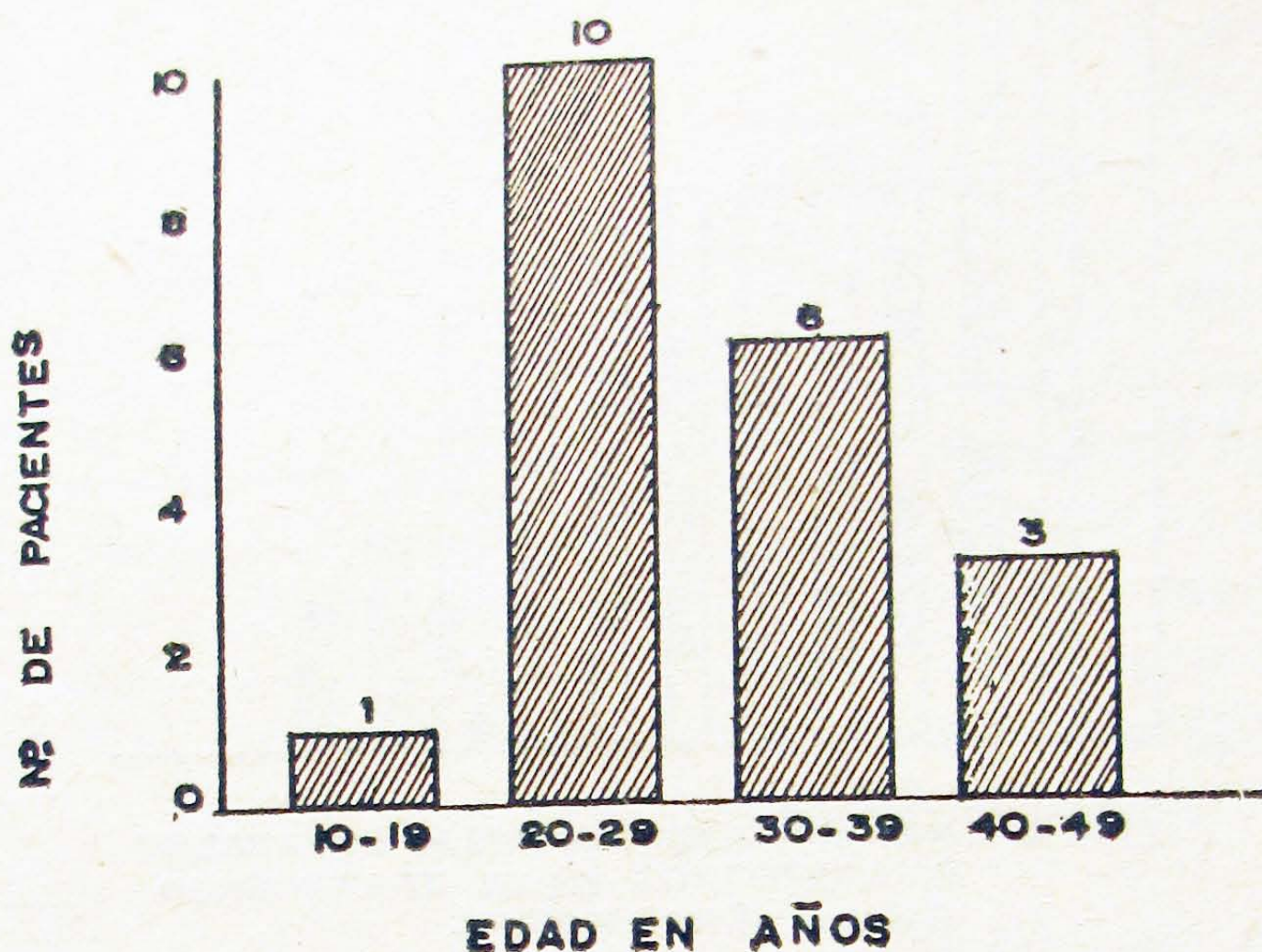


FIG. 2

pacientes (10%) a las razas india y negra.

La incidencia de LES según la categoría ocupacional es mayor en el grupo de las empleadas domésticas (4.7% egresos del Servicio de Medicina Interna en 1985 hasta noviembre de 1986).
 Tabla I.

TABLA I

INCIDENCIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SEGUN OCUPACION

Categoría Ocupacio.	Nº de Egre. Hos. (85-86)	Casos LES	Tasa por 100 Egre.
Servicios	84	4	4.7
Profesoras	74	2	2.7
Secretarias	80	2	2.5

Obreras	133	3	2.2
Otras			
Profesionales	612	2	0.3
			Tasa Global
TOTAL	983	13	1.3

La tasa global de incidencia de LES en los últimos dos años es de 1.32. La incidencia de lúpicos según el área de residencia es de 1.32% para los de la sierra y 1.31% para los pacientes de la costa.

El porcentaje de las manifestaciones patológicas hallados en nuestros pacientes según los criterios de la ARA en 1982 se comparan en la Fig. 4. La media de criterios por paciente fue de 7,5/11.

Manifestaciones clínicas previas al diagnóstico: 15 casos 75% presentaron

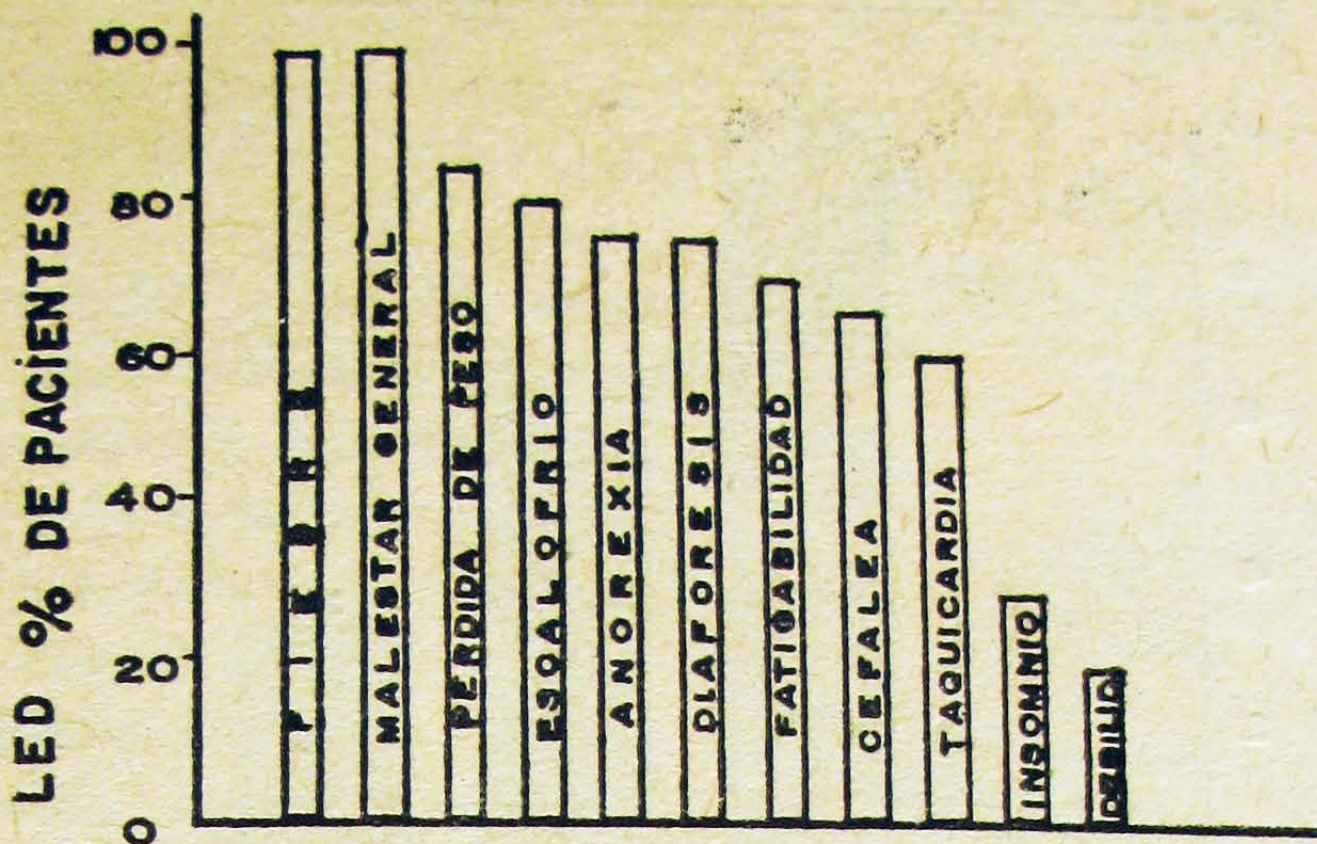
LED (Análisis de 20 casos) H. CAM.

FIG. 3 - PRINCIPALES SINTOMAS GENERALES ENCONTRADOS EN EL TRANCURSO DE LA ENFERMEDAD.

fatigabilidad, 13 casos (65%) artralgias y 4 casos (20%) presentaron cada una de las siguientes manifestaciones habitualmente poco frecuentes: a) fenómeno de Raynaud, b) púrpura, c) convulsiones, d) pancreatitis.

**TABLA II
SINTOMAS Y SIGNOS CLINICOS HALLADOS EN EL TRANCURSO DE LA ENFERMEDAD**

Síntomas	Signos	Nº de casos	Porcentaje de pacientes
ARTRALGIAS		20	100
ERITEMA FACIAL		19	95
FOTOSENSIBILIDAD		17	85
FLOGOSIS ARTIC.		16	80
ALOPECIA FRON.		13	65

LINFADENOPATIA	11	55
ANSIEDAD	11	55

ERITEMA		
PERIUNGUEAL	10	50
ULCERAS ORALES	10	50
CONJUNTIVITIS	10	50

HIPERTENSION ARTERIAL		
	9	45

ERITEMA PALMAR	7	35
F. RAYNAUD	7	35
EDEMA EN EXTREMIDADES I.	7	35
DEPRESION REACTIVA	7	35

DERRAME		
PLEURAL	6	30
PERICARDITIS	6	30
CONVULSIONES	6	30

VASCULITIS EN PULPEJOS	5	25
PURPURA	5	25
PSICOSIS	5	25

SOPLOS CARDIACOS	4	20
------------------	---	----

HEPATOMEGALIA	3	15
OLIGURIA	3	15

LUPUS DISCOIDE	2	10
XEROSTOMIA		

XEROFTALMIA	2	10
INSUFICIENCIA		

CARDIACA	2	10
SINOVITIS	2	10

HEMORRAGIAS O EXUDADOS		
RETINIAL	2	10

NEUMONITIS	2	10
------------	---	----

AMENORREA	2	10
-----------	---	----

ASCITIS	2	10
---------	---	----

ACROCIANOSIS		
--------------	--	--

DISTAL MANOS	2	10
--------------	---	----

ERITEMA		
PLANTAR	1	5
ESPLENO-		
MEGALIA	1	5
ACCIDENTE		
CEREBRO		
VASCULAR	1	5

La tabla II expresa la incidencia de los diversos síntomas y signos hallados también en el transcurso de la enfermedad. La afección se objetivó en 20 pacientes (100%). Se observó la aparición de eritema facial en alas de mariposa en 19 casos (95%) y en 17 casos (85%) fotosensibilidad. Otras manifestaciones patológicas encontradas fueron: en 12 casos (60%) patología renal; en 11 casos (55%) manifestaciones neurológicas; en 10 casos (50%) úlceras orales y en 2 casos (10%) lúpus discoide asociado a patología sistémica.

En la tabla III se detallan las alteraciones analíticas más significativas.

De 8 biopsias renales, 5 (62.5%), presentaron glomerulonefritis lúpica membranoproliferativa, 1 (12.5%) fibrosis intersticial y 2 muestras (25%), fueron insuficientes para el diagnóstico.

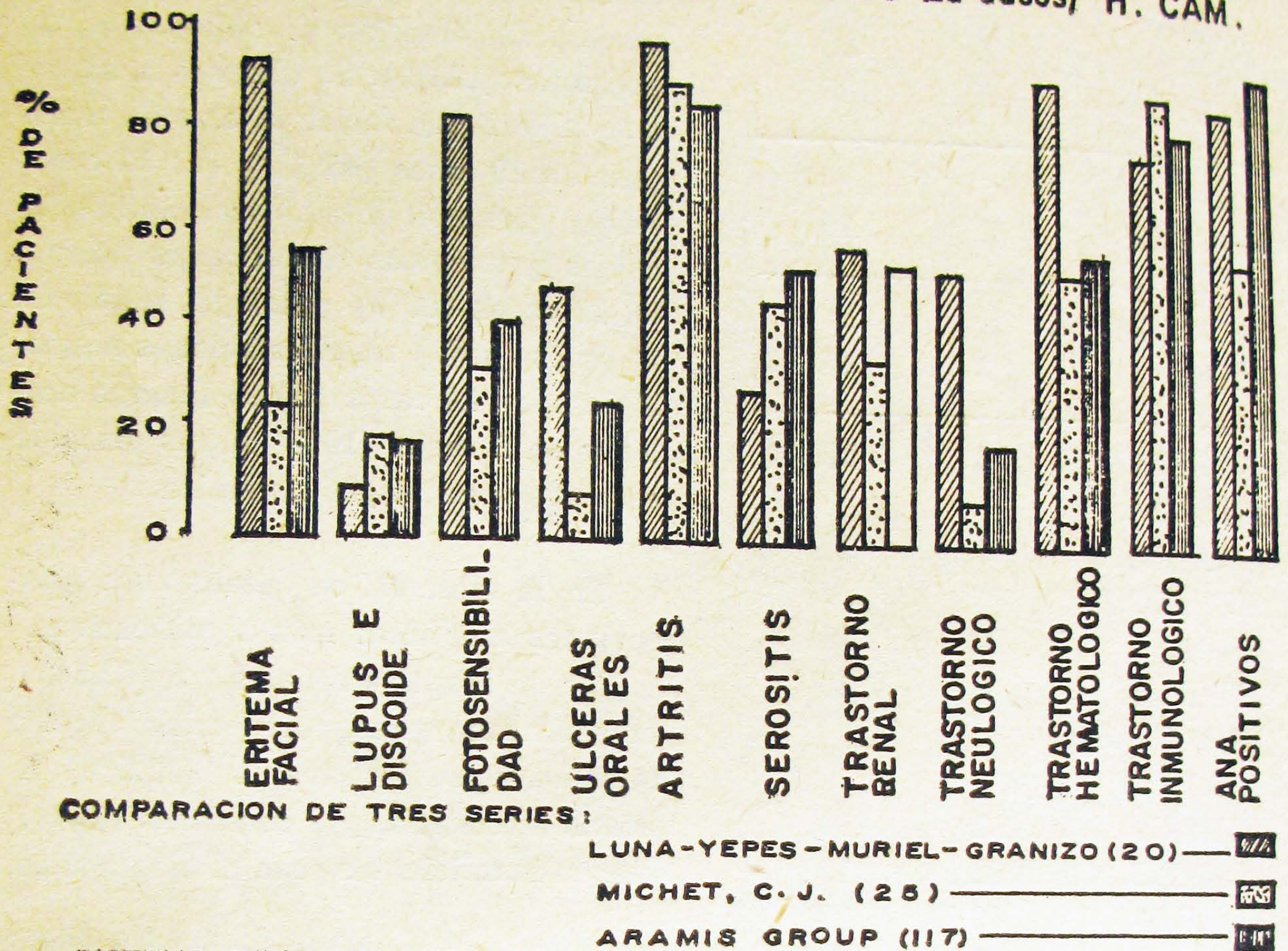
Actualmente el 90% de pacientes sobrevive; una paciente cumple 11 años de vida a partir del diagnóstico.

El 10% de pacientes (dos casos) falleció; uno al año y otro a los dos años a partir del diagnóstico. Recibió tratamiento con corticoides como terapia inicial el 100% de pacientes. El 25% (cinco) recibió terapia combinada con ciclofosfamida; 5% (uno) azatioprina y el 60% (doce) cloroquina.

En cuatro casos (20%), hubo necesidad de administrar anticoagulantes; en dos (10%) se realizó hemodiálisis y en uno (5%) plasmaféresis.

Los principales síntomas generales encontrados en el transcurso de la enfermedad y que están presentes en el 100% de los casos son fiebre y malestar general, Fig. 3.

FIG. 4 PORCENTAJES DE LAS MANIFESTACIONES PATOLOGICAS SEGUN CRITERIOS DE LA ARA 82. HALLADOS EN NUESTROS PACIENTES. LED (Análisis de 20 casos) H. CAM.



SISTEMA DE INFORMACION MEDICA
 AMERICA RHEUMATISM ASSOCIATION
 CRITERIOS ARA 82 PARA LA CLASIFICACION DEL LED

DISCUSION

De 20 casos diagnosticados de LES del 1 de noviembre del 75 al 30 de noviembre del 86, 7 casos (35%), fueron diagnosticados en el período comprendido entre 1975 a 1984 (nueve años) 7 casos (35%) diagnosticados en 1985 y 6 casos (30%) del 1 de enero del 86 hasta el 30 de noviembre del 86, observándose que en los últimos dos años se diagnosticó el 65% de pacientes (13 casos). Esto refleja la existencia de un mayor conocimiento de la enfermedad de parte de los médicos, pues cada vez

se ha ido presumiendo más e identificando mejor su presencia, aún en casos de sintomatología parca; han mejorado tanto la actitud como el enfoque diagnósticos. La mejor organización del Servicio de Medicina Interna General y las facilidades dadas por los laboratorios inmunológicos e histopatológicos han contribuido también, sin duda alguna, a la más ágil detección y comprobación de los trece últimos casos (65%).

El LES es una enfermedad con marcada incidencia en el sexo femenino; en nuestra casuística el 95% (19 casos),

TABLA III

ALTERACIONES ANALITICAS

DATOS BIOLOGICOS	PORCENTAJE POR PACIENTES
VSG ACELERADA	100
ANA POSITIVO	90
ds DNA POSITIVO	80
LINFOPENIA menos de 1500/mm ³	80
Hb menor de 11g/dl	60
PROTEINURIA mayor a 0.5g/24h	60
ANEMIA HEMOLITICA	55
TP prolongado	55
CILINDRURIA	45
C 4 bajo	45
LEUCOPENIA menos de 4000/mm ³	40
HIPERGAMAGLOBU- LINEMIA	35
C 3 bajo	35
T. COOMBS D Positivo	30
TIPA Prolongado	20
CELULAS L.E.	20
SEROLOGIA LUETICA. FALSA. POSITIVA	20
TROMBOCITOPENIA menos de 100.000 mm ³	10

fue de mujeres y de ellas 50% (10 casos), se presentó en la segunda década de vida (Fig. 2.). Al parecer tal fenómeno coincide con la más alta concentración de estrógenos presente durante el lapso de su vida reproductiva. (11,20,21,22).

Los individuos de raza negra parecen afectarse con más frecuencia según varios estudiosos (6,23)

En nuestra investigación las razas blanca y mestiza coincidieron en su porcentaje (45% c/u) igualmente las razas negra e india 5% c/u de ellas. En un país mestizo como el nuestro, muchas veces es difícil determinar la raza a la que pertenece una persona solamente por sus características somáticas o culturales. La baja representación de supuestos indios puros o negros puros, se debe al tipo de población afiliada al IESS que se beneficia de las prestaciones médicas y a que, en términos generales, los individuos de raza negra se agrupan en áreas geográficas determinadas tanto de la costa (Esmeraldas) como de la sierra, (en ciertos valles cálidos interandinos), observándose una creciente tendencia al mestizaje con las otras étnias que pueblan el país. Constituyen una minoría, por lo que la población de afiliados de raza negra que se atiende en el Hospital Carlos Andrade Marín es baja. Sería importante realizar una encuesta epidemiológica mediante indicadores inmunológicos en las áreas de densa población negra, como Esmeraldas y el Chota para establecer índices de incidencia y prevalencia de la enfermedad

entre mujeres de raza negra que, según los estudios Siegel y Fessel en Norte América, presentan una elevada prevalencia de LES. De enero de 1985 hasta noviembre de 1986 se registraron 983 egresos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Carlos Andrade Marín y del total de egresos 13 casos fueron diagnosticados de LES.

La incidencia de LES en estos dos años es más alta en las empleadas domésticas (4.7%) que en las obreras (2.2%). Tasa más alta que se explica probablemente porque las servicias están más expuestas a los rayos solares, por sus labores de lavandería. (?)

La incidencia menor en los grupos de profesoras y secretarias (2.7 y 2.5% respectivamente), supuestamente se explicaría por su menor exposición a los rayos solares.

Al revisar particularmente algunos casos, refirieron exposiciones continuas y prolongadas a la luz solar que, inclusive, en ocasiones, fue la causa de reactivación de su enfermedad.

La incidencia de LES según el área de residencia resulta de controversia. Nosotros encontramos tasas similares en los pacientes residentes tanto en la costa como en la sierra ecuatoriana, por lo que no sugeriría riesgo diferencial regional. Se sospechaba que la exposición a la luz solar menos filtrada, de las alturas, podría permitir una mayor acción actínica de los rayos ultravioletas.

Hemos creído importante destacar aquellas manifestaciones clínicas que precedieron, a veces en años o meses, al diagnóstico de LES y que retros-

pectivamente son atribuibles a la presencia de la enfermedad todavía no presumida. La más común fue la fatigabilidad 75% (15 casos) que frecuentemente acompañó al paciente durante largos períodos y que, en ocasiones, fue mal tolerada; la fiebre se presentó, en muchos casos, al inicio de la enfermedad, pero, en la totalidad de los mismos, durante el transcurso del LES. La fiebre ha sido, por lo general moderada, aunque algunas veces fue muy elevada y se acompañó de malestar general, pérdida de peso, anorexia, escalofrío, planteando diversos problemas diagnósticos (11, 12, 14, 24).

La forma de presentación clínica más común de la enfermedad, en nuestros pacientes, ha sido la de un síndrome febril, acompañado de manifestaciones cutáneas y articulares.

La afección articular se presentó habitualmente como artralgias leves y en ciertos casos, en forma intensa e incapacitante: dolor, flogosis. La artritis (ni erosiva ni deformante) fue el dato estadístico más común en nuestros pacientes, ocupando el primer lugar en nuestro estudio, concordante con los criterios de la ARA 82 y similar a los informes de Grigor, Dubois, Michet, Morillas y Howard, aunque, en nuestra serie su presencia es más elevada. Las manifestaciones cutáneas se comprobaron en un 95% (19 casos) y la lesión de piel, específica aguda, generalmente se presentó en forma de eritema en alas de mariposa (25). Se encontró que un 85% (17) de casos presentaba fotosensibilidad. Es digno de anotarse que estas manifestaciones sobre-

pasan en porcentajes a las encontradas en otras series (11, 14, 26, 39).

Lo anteriormente expresado sugiere, sin asegurarlo, que la situación posiblemente es explicable por la mayor radiación de rayos ultravioletas provenientes de la luz solar a la que están más expuestos los habitantes del Ecuador, tanto de la sierra como en la costa.

Las lesiones en mucosa (úlceras orales) presentes en nuestros pacientes en el 50% (10 casos) son también más frecuentes que las descritas en otras casuísticas, en las que, sorprendentemente se presentan porcentajes bajos (13 14, 26).

Excluidas las manifestaciones secundarias a trastornos metabólicos, hipertensión arterial no controlada o tratamiento con esteroides, en nuestra investigación aparecieron manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas con algunas de las cuales se inició la enfermedad; así una paciente debutó con crisis convulsivas generalizadas y otras, en el transcurso de la enfermedad, presentó accidente cerebrovascular agudo. En general las manifestaciones neuropsiquiátricas que predominaron en nuestra casuística fueron las crisis convulsivas generalizadas 30% (seis casos), psicosis 25% (cinco casos), ansiedad 55% (11 casos) y depresión reactiva 35% (seis casos). 27, 28

Nosotros observamos un 60% (12 casos) de patología renal, porcentaje análogo al de otras series 10, 11, 14, 29 y superior en relación a las series de Grigor y Michet.

Según la clasificación de la WHO y criterios de Austin, para establecer el

daño renal, se diagnosticaron en nuestras pacientes 5 glomerulonefritis lúpicas membranoproliferativas y 1 fibrosis intersticial 6,30,31,32,35.

Si bien, la sintomatología digestiva aparece como poco específica, en ocasiones comprobamos que puede constituir la primera manifestación de la enfermedad en forma de graves complicaciones así, en una paciente de raza negra de nuestro estudio, se presentó pancreatitis aguda y vasculitis mesentérica que requirió resección intestinal, complicaciones ya observadas en otros trabajos. (33).

Entre las alternativas analíticas la más constante en observarse en todos los pacientes fue la VSG acelerada, pero no es específica, ya que puede existir en otras enfermedades inflamatorias. Se detectó un 90% de positividad para ANA y un 80% para ds. DNA.

Sólo en 2 pacientes durante todo el transcurso de su enfermedad no se han detectado ni ANA ni ds DNA positivos. Ambas tenían, sin embargo, manifestaciones cutáneas extensas (dermatitis) debidas a fotosensibilidad y factor reumatoideo positivo. (40).

El TTPA elevado se encontró en 4 pacientes (20%). La linfopenia predominó sobre la leucopenia 80% / 40% (16 / 8 casos).

Dos pacientes presentaron exacerbaciones durante el segundo trimestre del embarazo y una en el puerperio.

En general se nota una diferencia en el porcentaje de presentación de los criterios clínicos y patológicos del LES en pacientes norteamericanos, ingleses

y ecuatorianos 10,12,26, posiblemente atribuibles a condiciones ambientales o tal vez raciales.

De los 20 pacientes diagnosticados de LES, 4 pacientes presentaron 9 criterios de la (ARA 82) y de los cuatro sobreviven 3 que al momento cumplen 11,7, y 4, años de vida a partir del diagnóstico.

Las dos pacientes que fallecieron tuvieron como causas de muerte tuberculosis miliar y renal y taponamiento cardíaco e insuficiencia renal como manifestaciones específicas de la enfermedad lúpica.

El pronóstico para nuestros pacientes en general parece ser bueno, gracias a la identificación temprana, tratamiento oportuno de la enfermedad o benignidad de la misma.

Las facilidades diagnósticas que otorga el Hospital Carlos Andrade Marín, nos han permitido la realización de pruebas no siempre al alcance de pacientes privados y, además, mantener un seguimiento adecuado por cuanto los pacientes, en su gran mayoría, acuden a esta Institución en caso de recaídas, complicaciones o para su control periódico.

A partir de los 20 casos presentados en este trabajo pretendemos prospectivamente y en forma acumulativa, continuar estudiando los casos que se presenten desde diciembre de 1986, pertenecientes no sólo al Servicio de Medicina Interna General, sino también a otros Servicios especialmente Nefrología y Hematología pues, muchos pacientes tratados en ellos no han sido hasta hoy vistos por nosotros.

Por ser el LES una enfermedad multisistémica y por ser la afección renal una de las más frecuentes causas de morbilidad y mortalidad, creemos conveniente que se unifiquen criterios clínicos y terapéuticos para el manejo conjunto del LES en nuestra Institución.

Hemos planificado realizar estudios amplios de LES en las áreas de densa población negra para establecer la prevalencia en mujeres de raza negra en Esmeraldas y en el Chota y, además, tener una tasa de incidencia para LES según la residencia regional en el Ecuador.

R E S U M E N

Se analizan las características clínicas, biológicas y epidemiológicas de 20 casos de lúpus eritematoso sistémico (LES) diagnosticados y tratados en el Servicio de Medicina Interna General del Hospital Carlos Andrade Marín del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, durante los últimos 11 años (1975-1986).

La definición de los casos estuvo basada en los criterios publicados por la Asociación Americana de Reumatismo en 1982 para la clasificación del LES.

Sólo los pacientes que demostraron cumplir con cuatro o más de cuatro criterios al momento del diagnóstico definitivo fueron analizados en este trabajo. Hemos prescindido de casos de lúpus eritematoso inducido por drogas y aquellos diagnosticados de lúpus eritematoso discoide sin compromiso sistémico.

Existió un predominio de mujeres (95%) sobre varones. El 90% de casos representa a las razas blanca y mestiza.

En los últimos 2 años, de enero de 1985 hasta noviembre de 1986, se diagnosticaron 13 casos de LES. En éstos la incidencia de LES, según el área de residencia, fue de 1.32% para los pacientes de la sierra y 1.31% para los pacientes de la costa, lo cual no sugeriría riesgo diferencial.

La edad media en el momento de efectuarse el diagnóstico fue de 29,4 años (límite 16 a 44 años).

Debemos destacar la presencia de pancreatitis, vasculitis mesentérica, fenómeno de Raynaud y convulsiones, como manifestaciones primeras que aparecieron meses o años antes del diagnóstico definitivo en algunos de los casos.

Los síntomas generales que se presentaron en el 100% de los casos, fueron fiebre y malestar general.

De acuerdo a los criterios de la ARA (82) la artritis ocupa el primer lugar, en nuestro estudio 100%, seguida del eritema malar y de trastornos hematológicos (95%).

Las manifestaciones cutáneas y las úlceras orales se han presentado con más frecuencia que en otras series.

De 8 biopsias renales realizadas, 5 pacientes mostraron glomerulonefritis lúpica membranoproliferativa. La totalidad de los pacientes recibió corticoides como terapia inicial y el 30% terapia combinada con citostáticos. En dos casos se efectuó hemodialisis y en un caso plasmaféresis.

Dos pacientes fallecieron por tuberculosis miliar y renal concomitantes a complicaciones cardíacas propias del LES. Actualmente el 90% de pacientes sobrevive y una paciente cumple 11 años de vida a partir del diagnóstico. La evolución de nuestros casos ha sido, en general, buena y su pronóstico, al parecer tampoco es malo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Talbott, J. H.: *Systemic lupus erythematosus*. IN: *Collagen vascular diseases*. New York, Grune-Stratton; 1-88, 1974.
- 2 Friou, C. J.: *Clinical application of lupus erum-nucleoprotein reaction using fluorescent antibody technique*. *J. Clin. Invest*, 36; 890-893, 1957.
- 3 Kunkel, H. G.: *The immunopathology of SLE*. IN: *The biology of immunologic disease*; Dixon, F. J., D., W (eds). *Sinauer associates Inc; Publishers sunderland, Massachusetts*; 319, 324, 1983.
- 4 SMOLEN, J. S; Chused, T. M., Leiserson, W. M., et al.: *Heterogeneity of immunoregulatory T cell subsets in systemic lupus erythematosus. Correlation with clinical features*. *Am. J. Med.*, 72: 783-790, 1982.
- 5 Alarcón Segovia, D; Diaz-Jouanen, E.: *Subgrupos de lupus su relación con factores genéticos y ambientales*. *Reumathology*, 3; 409-416, 1983.

- 6 Pisetsky, D. S.: Systemic lupus erythematosus. *Med. Clin. North. AM.*, 2-337-353, 1986.
- 7 Endo, L; Corman. L. C.: Panush, R. S.: Utilidad clínica de las valoraciones de complejos inmunitarios circulantes. *Clin Med. North. Am.*, 4; 655-669, 1985.
- 8 Hargraves, M; Richmond, M., Norton, R.: Presentation of two bone marrow elements; The tart cell and LE cell, *Mayo. Clin Proc.*, 23; 25-28, 1948.
- 9 Rusell, A. S.: Factores genéticos en el lúpus eritematoso sistémico. *Reumathology.*, 4; 28-35, 1984.
- 10 Howard, P. F: Hochberg, M. C; Bias, W., Arnet F. C., McLean, H. R., Relation ship between C4 Null genes, HLA=D region antigens and genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in caucasian and black Americans.: *Am. J. Med.*, 81; 187-193, 1986.
- 11 Hahn, B. H.: Systemic lupus erythematosus. In Parker, C. W. (ed): *Clinical Immunology*. Philadelphia, W. B. Saunders Co: 583-631, 1980.
- 12 Gri-gor, R., EDMONDS, J., Leukonia, R., Bresnihan, B., Hughes, G. R. V.: Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann. Rheum Dis*; 37; 121-128, 1978.
- 13 Dubois, E. L.: Lupus erythematosus. In Dubois, (2.a.ed). Los Angeles, University of Southern California Press, 1976.
- 14 Estes, D; Christian, C. L.: The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine*; 50: 85-95, 1971.
- 15 Steinberg, A. D: Raveche,; E. S: Laskin, C. A: et al.: Genetic, environmental and cellular factores in the pathogenesis of systemica lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum*; 25; 734-743, 1982.
- 16 Luna Yepes, E.: Lupus Eritematoso Sistémico: análisis de 30 pacientes de la práctica privada y hospitales desde 1955 hasta 1986. Casa de la Cultura Ecuatoriana y Hospital Carlos Andrade Marín. Noviembre, 1986.
- 17 Tan, E. M: Cohen, A. S: Fries, J. F: Masi, A, t: Mcshane, D. J: Rothfiels, N. F; Schaller, J. G; Talal, N; Winchester, R. J.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum*; 25: 1271-1277, 1982.
- 18 Totoris, M. C: Rubin, R. L.: Drug-induced lupus. Genetic, clinical and laboratory features. *Postgraduate Medicine*, 78: 149-161, 1985.
- 19 Tuffanelli, D. L.: Discoid lupus erythematosus, *Clin. Rheum. Dis.*, 8:327, 1982.
- 20 Talal, N,: Systemic lupus erythematosus. Autoimmunity, sex and inheritance. *N. Engl. J. Med*; 301: 838-839, 1979.
- 21 Lahita, R. G. Bradlow, H. L; Kunkel, H. G: Fisman, J. Further evidence for altered estrogen metabolism in SLE. *Arthritis. Rheum*, 23; 708-709, 1980.
- 22 Fries, J. F; Holman, H. R.: Systemic lupus erythematosus; a clinical analysis. In. Smith. L. HJr. (ed). *Major problems in internal*

- medicina Philadelphia: W.B. Saunders; 6:127-129, 1975.
- 23 Fessel, W. J.: Systemic lupus erythematosus in the community. *Arch. Intern. Med*; 134; 1027-1035, 1974.
 - 24 Sthal, I. N. Klippel., H. J. Decker, L. J. Fiebre en el lupus eritematoso sistémico. *Am. J. Med. (ed. esp)*; 10: 399-404, 1979.
 - 25 Gillian, J. N. Sontheimer, R. D.: Skin manifestations of SLE. *Clin. Rheum. Dis*; 8: 207-218- 1982.
 - 26 Michet, C. J. jr. Mckenna, C. H; Elveback, L. R; Kaslow A; Kurland, L. T. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue disease in Rochester, Minnesota 1950 through 1979. *May. Clin. Proc.* 60: 105-113, 1985.
 - 27 Liang, M.L; Rogers, M; Larson, H; et al.: the psychosocial impact of sistemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.*, 27; 13-19, 1984.
 - 28 Silver, T. J; Chatoor, I; White, P. H.: Psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Clin Pediatr.* 23; 331-335, 1984.
 - 29 Morillas López, L; Gómez-Reino, J; Ibero Díaz, I; et al.: Manifestaciones neurológicas en el lúpus eritematoso sitémico. *Análisis de 22 pacientes.* *Rev. Clin. Esp.* 176: 26-31. 1985.
 - 30 Grishman, E; Gerber, M.A; Churg, J.: Patterns of renal injury in systemic lupus erythematosus: Light and immunofluorescence microscopic observations. *Am. J. Kid. Dis*, 2 (suppl 1) 135-141, 1982.
 - 31 Pirani, C.L; Olesnicky, L.; Role of electron microscopy in the classification of lupus nephritis. *Am. J. Kid. Dis*; 2 (suppl 1): 150-163, 1982.
 - 32 Austin, H. A.; Muenz, L. R. Joyce, K. M: et al. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am. J. Med.* 75: 382 391-1983.
 - 33 Reynolds, C. J: Inman, J. R; Kimberly, P. R: et al. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: Report of twenty cases an review of the literatur. *Medicine*; 25: 32, 1982.
 - 34 Burkholder, P. M; Marchand, A; Kruger, R. P.: Mixed membranous and proliferative glomerulo nephritis; A correlative light, immunofluorescence and electron microscopic study *Lab. Invest*; 23; 459-479-1970.
 - 35 Balow, J. E; Austin, H. A; Muenz, L. R; et al.: Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* 311: 495, 1984.
 - 36 Fassio, G. A; Tanca Marengo, J; El lupus exantemático diseminado considerado como enfermedad general, *Gaceta Médica*; V (1): 1-16, 1950.
 - 37 Fassio, G. A.: Conceptos modernos acerca del lúpus eritematoso diseminado. *Gaceta Médica X* (3): 351-353, 1955.
 - 38 Tanca Marengo, J: Colagenopatías en general. *Lupus critematoso di-*

- seminado. *Gaceta Médica*; XIV (5): 580-595, 1959.
- 39 Martins, J. M; Paiva, F. D; Pitombeira, M. S.: Systemic lupus erythematosus clinical manifestation in a tropical area. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceara*; 23; 19-27, 1983.
- 40 Condemi, John, J. Autoimmune Diseases in Immunodiagnosis for clinicians, year book publishers Inc. Chicago, London 113, 1160. (1985).