

Original

Lupus eritematoso sistémico juvenil y compromiso hematológico

Luz Galeano¹, Zoilo Morel Ayala¹, Ana Campuzano de Rolón¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra y Servicio de Pediatría.
San Lorenzo, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

06/06/20

Fecha de aprobación

21/06/20

Palabras claves

Lupus Eritematoso Sistémico Juvenil, niños, pediátrico, Hematológico, Anemia Hemolítica Autoinmune, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica de causa desconocida sin especificidad por un órgano en especial. El LES Juvenil (LESJ) afecta a un mayor número de órganos y sistemas y presenta un curso clínico más agresivo que en adultos. Las alteraciones hematológicas podrían presentarse como única manifestación del LES, por lo que debe realizarse un abordaje sistémico y detallado de dichos pacientes, una vez que se hayan excluido otras causas como infecciones y neoplasias.

Objetivos: Determinar el compromiso hematológico en pacientes con diagnóstico de LESJ en la Cátedra y Servicio de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción; en un periodo de 5 años.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de corte transversal. Muestreo no probabilística de casos consecutivos de LESJ, diagnosticados o en seguimiento durante el periodo de enero de 2012 a mayo de 2017.

Resultados: De los 73 pacientes, se hallaron 57 mujeres (78%) y 16 (22%) varones, con una relación F:M de 3,5:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 11,9 años (DE: 3,65, rango entre 2 y 17 años). Procedencia: Departamento Central y Capital 39 pacientes (53%), y del Interior 34 casos (46%). El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas fue de 2 meses (DE 1,27 meses). Los síntomas a la primera consulta fueron: artralgias en 38 pacientes (52%), fiebre 14 casos (19,2%), manifestaciones cutáneo-mucosas en 10 pacientes (13,7%), manifestaciones neurológicas en 5 casos (6,8%), edemas en 4 pacientes (5,5%) y manifestaciones constitucionales en 2 pacientes (2,7%). Se hallaron alteraciones hematológicas en 62 pacientes (85%), siendo una sola serie afectada en 25 casos (40,3%), bicitopenia en 33 pacientes (53,2%), y pancitopenia en 4 pacientes (6,5%). Las alteraciones más frecuentes fueron: anemia en 58 pacientes (79,4%), linfopenia en 27 casos (36,9%), trombocitopenia en 21 pacientes (28,4%) y leucopenia en 17 casos (23,2%). El 60% de los pacientes tenían más de una serie afecta. De los pacientes con anemia (n: 58): 16 pacientes (27,6%) presentaron Test de Coombs directo positivo, 42 pacientes (72,4%) Test de Coombs directo negativo. En cuanto a los índices hematimétricos, 40 pacientes (69%) presentaron anemia normocítica normocrómica y 18 pacientes (31%) anemia microcítica hipocrómica.

Conclusión: Las alteraciones hematológicas fueron un hallazgo frecuente al debut del LES, con afectación de dos series en la mayoría de los casos, siendo la anemia no hemolítica el hallazgo predominante. Las pruebas de laboratorio son de gran valor cuando se evalúa a un paciente con sospecha de enfermedad autoinmune, ya que los resultados pueden confirmar el diagnóstico, estimar la severidad de la enfermedad, evaluar el pronóstico y realizar el seguimiento de la actividad del LES.

Autor para

correspondencia:

Correo electrónico:
zoiloma@hotmail.com
(Z. Morel Ayala)

ABSTRACT

Keywords

Juvenile Systemic Lupus Erythematosus, children, pediatric, Hematologic, Autoimmune Hemolytic Anemia, Leukopenia, Neutropenia, Thrombocytopenia

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease of unknown cause without specificity for a particular organ. Juvenile SLE (jSLE) affects a greater number of organs and systems and presents a more aggressive clinical course than in adults. Hematological alterations could be presented as the only manifestation of SLE, so a detailed and systemic approach should be performed in these patients, once other causes such as infections and neoplasms have been excluded.

Objectives: To determine the hematological compromise in patients diagnosed with jSLE in the Pediatric Service of the Faculty of Medical Sciences of the National University of Asunción; over a period of 5 years.

Materials and Methods: Retrospective, observational, descriptive, cross-sectional study. Non-probability sampling of consecutive jSLE cases diagnosed or under follow-up from January 2012 to May 2017.

Results: Of the 73 patients, 57 women (78%) and 16 (22%) men were found, with an F:M ratio of 3.5:1. Average age at diagnosis was 11.9 years (SD: 3.65, range between 2 and 17 years). Regarding origin, 39 patients (53%) came from the Capital and Central Department and 34 cases (46%) from rural areas. The mean time between onset of symptoms and clinical diagnosis was 2 months (SD 1.27 months). Symptoms at first consultation were: arthralgias in 38 patients (52%), fever in 14 cases (19.2%), cutaneous-mucosal manifestations in 10 patients (13.7%), neurological manifestations in 5 cases (6.8%), edema in 4 patients (5.5%) and constitutional manifestations in 2 patients (2.7%). Hematologic abnormalities were found in 62 patients (85%), with a single series affected in 25 cases (40.3%), bicytopenia in 33 patients (53.2%), and pancytopenia in 4 patients (6.5%). The most frequent alterations were: anemia in 58 patients (79.4%), lymphopenia in 27 cases (36.9%), thrombocytopenia in 21 patients (28.4%) and leukopenia in 17 cases (23.2%). 60% of patients had more than one affected series. On the subject of anemia (n=58), 16 patients (27.6%) had a direct positive Coombs test and 42 patients (72.4%) had a direct negative Coombs test. Concerning hematimetric indices, 40 patients (69%) presented normochromic normocytic anemia and 18 patients (31%) hypochromic microcytic anemia.

Conclusion: Hematological alterations were a frequent finding as a initial manifestation of SLE. Most cases had involvement of two series, with non-hemolytic anemia being the predominant finding. Laboratory tests are of great value when evaluating a patient with suspected autoimmune disease, since the results can confirm the diagnosis, estimate the severity of the disease, assess the prognosis and monitor SLE activity.

Corresponding author

Email:
zoiloma@hotmail.com
(Z. Morel Ayala)

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, de causa desconocida, sin especificidad por un órgano en especial¹. El LES Juvenil (LESJ) afecta a un mayor número de órganos y sistemas y presenta un curso clínico más agresivo que en adultos².

La mejor estimación señala que el LES afecta entre 5.000 y 10.000 niños en los Estados Unidos³. El LES de la niñez afecta a las niñas con más frecuencia que los niños (8:1), incluso en el grupo de edad prepúberes (4:1). Puede ocurrir a cualquier edad, aunque se vuelve más frecuente después de los cinco años de edad y es

cada vez más frecuente después de la primera década de vida⁴.

Los factores patogénicos más invocados son los autoanticuerpos, las células B y T, los factores genéticos, hormonales y ambientales y la apoptosis. La producción de autoanticuerpos es un rasgo característico de los pacientes con LES. Estos anticuerpos pueden ser una pieza clave en la patogenia, una consecuencia del daño tisular o bien la huella de un agente etiológico desconocido⁵⁻⁷.

Se ha descrito una asociación de la enfermedad

con antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés): HLA-DRB1 y HLA-DQB1 se asocian a un riesgo aumentado para LES en población caucásica. HLA-DR2 y HLA-DR3 elevan el riesgo de LES en caucásicos por dos a tres veces⁸. En latinos con nefritis lúpica se describe mayor prevalencia de HLA-B*08, DRB1*08, y DRB1*15⁹.

En dos estudios retrospectivos de Paraguay, las mujeres adolescentes fueron las más afectadas, los principales motivos de consulta fueron fiebre, dolor articular y lesión en piel, donde además del ANA positivo en todos los pacientes, el siguiente anticuerpo más frecuente fue el anti-DNAc; y la principal causa de mortalidad fue la infecciosa¹⁰⁻¹¹.

Las manifestaciones hematológicas ocurren en un rango de aproximadamente un 33% a 75% de niños con LES¹². La leucopenia se produce en casi dos tercios de los niños en algún momento durante el curso de la enfermedad. Leucopenia se define como un total de glóbulos blancos menor a 4000 / μ L. La disminución en el recuento de glóbulos blancos se debe principalmente a una caída en el número absoluto de linfocitos acompañado de un aumento en el porcentaje de granulocitos¹³. La neutropenia es poco frecuente en el LES, y cuando ocurre, suele asociarse a infección grave, efectos adversos de fármacos, o anticuerpos antineutrófilos¹². La anemia se presenta en el 50 a 75 por ciento de los niños afectados. La anemia se define como una concentración de hemoglobina más de dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y el sexo. Los tipos más comunes de anemia en los niños con LES son anemia de enfermedad crónica, anemia por deficiencia de hierro y anemia hemolítica autoinmune (AHA)^{12,14}. Estos pueden ser vistos por separado o en combinación. Se debe buscar una fuente continua de hemorragia (por ejemplo, pulmones, tracto gastrointestinal) si la prueba directa de antiglobulina es negativa en presencia de un recuento elevado de reticulocitos. La prevalencia reportada de trombocitopenia varía del 7 al 30 por ciento¹². La trombocitopenia significativa se define como un recuento de plaquetas de menos de 100.000 / μ L. Como regla general, el grado de trombocitopenia es leve, y la hemorragia es rara. Sin embargo, no existe una correlación directa entre el número de plaquetas y la probabilidad de sangrado. En algunos casos, estas diferencias están relacionadas con la gravedad y la actividad de otras manifestaciones del LES o con la terapia¹⁵. Varios estudios han demostrado la relación entre el Sx de Evans (anemia hemolítica autoinmune + trombocitopenia) y el LES¹⁶⁻¹⁷. Se describe una prevalencia del Síndrome de Evans (AHA más trombocitopenia autoinmune) secundario en LES en un 1.7% a 2.7% de los casos¹⁸.

Los criterios de clasificación por la SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 para el LES son una nueva posterior a los criterios del American College of Rheumatology (ACR) versión 1997, utilizados para adultos¹⁹⁻²⁰. Así, los criterios SLICC tienen una sensibilidad superior a los criterios previos (SLICC 94% vs ACR 86%), pero con una especificidad semejante (ACR 93% y SLICC 92%). Sin embargo, actualmente existen nuevos criterios de clasificación del EULAR/ACR (European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology) 2019²¹.

Las alteraciones hematológicas podrían presentarse como única manifestación del LES, por lo que debe realizarse un abordaje sistémico y detallado de dichos pacientes, una vez que se hayan excluido otras causas como infecciones y neoplasias.

El objetivo del presente trabajo fue determinar el compromiso hematológico en pacientes con debut de diagnóstico de LESJ.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, de corte transversal. Muestreo no probabilística de casos consecutivos de LESJ, diagnosticados o en seguimiento durante el periodo de enero de 2012 a mayo de 2017, en la Cátedra y Servicio de Pediatría de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción.

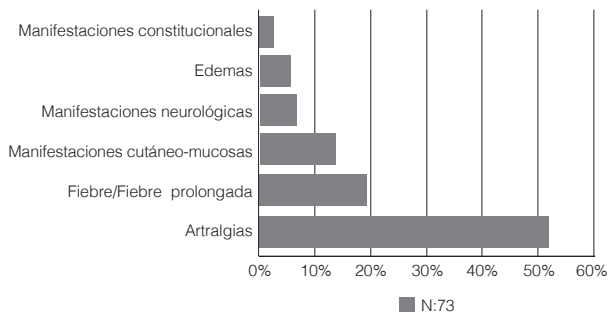
Se utilizaron criterios de clasificación para LES por SLICC 2012.

RESULTADOS

De los 73 pacientes, se hallaron 57 mujeres (78%) y 16 (22%) varones, con una relación F:M de 3,5:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 11,9 años (DE: 3,65, rango entre 2 y 17 años). Procedencia: Departamento Central y Capital 39 pacientes (53%), y del Interior 34 casos (46%).

La media del tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas fue de 2 meses (DE 1,27 meses). Los síntomas a la primera consulta fueron: artralgias en 38 pacientes (52%), fiebre 14 casos (19,2%), manifestaciones cutáneo-mucosas en 10 pacientes (13,7%), manifestaciones neurológicas en 5 casos (6,8%), edemas en 4 pacientes (5,5%) y manifestaciones constitucionales en 2 pacientes (2,7%). (Figura 1)

Figura 1 Síntomas referidos en la primera consulta.



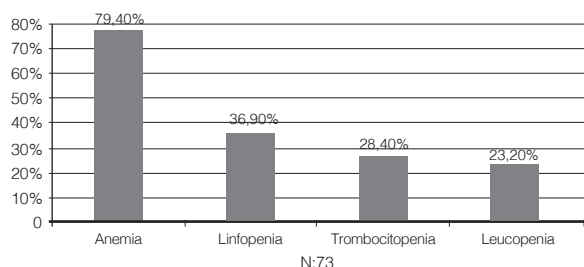
En cuanto a los criterios de clasificación, las alteraciones hematológicas se hallaron en el 85% de los pacientes, toque renal en el 56%, cardiovascular en el 15% y neurológico en el 7% de los casos. (Tabla 1)

Tabla 1 Alteraciones halladas según criterios de Clasificación de LESJ. N: 73.

	Número de pacientes	%
Alteraciones hematológicas	62	85
Nefritis	41	56
Neurolupus	5	7
Carditis y/o pericarditis	11	15
Complemento bajo	41	56
ANA +	73	100
Anti-DNA +	31	42
Anti-Sm +	5	7

Se hallaron alteraciones hematológicas en 62 pacientes (85%), siendo una sola serie afectada en 25 casos (40,3%), bicitopenia en 33 pacientes (53,2%), y pancitopenia en 4 pacientes (6.5%). Las alteraciones más frecuentes fueron: anemia en 58 pacientes (79.4%), linfopenia en 27 casos (36,9%), trombocitopenia en 21 pacientes (28,4%) y leucopenia en 17 casos (23,2%) (Ver Figura 2). El 60% de los pacientes tenían más de una serie afecta. De los pacientes con anemia (n: 58): 16 pacientes (27,6%) presentaron Test de Coombs directo positivo, 42 pacientes (72,4%) Test de Coombs directo negativo. En cuanto a los índices hematimétricos, 40 pacientes (69%) presentaron anemia normocítica normocrómica y 18 pacientes (31%) anemia microcítica hipocrómica. Hallamos Síndrome de Evans en tres pacientes.

Figura 2 Frecuencia de alteraciones hematológicas.



DISCUSIÓN

Con respecto al sexo más comprometido existe predominio franco en el sexo femenino, con una relación femenino/masculino 3,5/1, que se asemeja a la relación encontrada por Pluchinotta y cols²² en Italia, sin embargo en el trabajo de Gomes et al²³ en Brasil se encontró una relación de 6/1.

En lo que respecta a la edad de presentación, el promedio de 11,9 años coincide con la literatura²³⁻²⁴. El LES es raro antes de los 5 años, en nuestra serie se presenta un caso de un niño de 2 años. Un 27,3% debutó antes de los 10 años, como se describe por otros autores²³⁻²⁴.

El tiempo de evolución entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es variable, entre 1 mes a 5 años¹². En el presente trabajo, el promedio de tiempo de evolución fue de 2 meses. Entre los signos y síntomas más frecuentes hallados se encuentran artralgias, fiebre y manifestaciones cutáneo-mucosas, al igual que en trabajos descritos por Ambrose et al²⁴ y Chiang et al²⁵.

Las manifestaciones hematológicas fueron muy frecuentes (85%), similar a los datos referidos por otros autores²³⁻²⁶.

En esta serie se constató a la anemia como afectación hematológica más frecuente, al igual que en otros trabajos^{12,25}. El 69% de los pacientes con anemia presentaban anemia normocítica normocrómica y un 27,6% anemia hemolítica con test de coombs directo positivo, este último más frecuente que en otros estudios donde lo describen entre 15 y 20% de los casos^{24,27}. En el estudio realizado por Acosta-Colmán²⁸ y cols en pacientes adultos con LES de nuestro país, describen que puede encontrarse anemia secundaria a enfermedades crónicas, por ferropenia y la hemolítica autoinmune. La anemia de enfermedades crónicas es la más comúnmente identificada en los pacientes con LES. La anemia ferropénica es la segunda causa de anemia en el LES y puede ser secundaria a pérdidas gastrointestinales a metrorragia. La gravedad de la misma generalmente se correlaciona con el grado de la actividad de la enfermedad y con un nivel elevado de eritropoyetina¹².

La Leucopenia se observó en 23,2% de los pacientes, inferior a lo reportado por otros autores 35-40%^{12,29}. La leucopenia se asocia indirectamente con mayor actividad de la enfermedad y con otras manifestaciones como úlceras orales, infecciones y serositis, además de ser un factor predisponente para padecer enfermedades infecciosas que pueden ser mortales. Se con-

stató linfopenia en 36,9%, superior a otros estudios, tanto con población caucásica como latina²⁹⁻³⁰.

La Trombocitopenia se encontró en 28,4%, concordante con lo observado por Gokce et al y Ambrose y cols^{15,24}, pero menor a Gomes et al²³. La trombocitopenia también se ha asociado indirectamente con mayor actividad de la enfermedad y, por lo tanto, con tendencia a presentar mayor daño orgánico.

En una cohorte francesa de Síndrome de Evans secundario, se encontró otra enfermedad subyacente en el 10% de los casos, donde se observaron diversas manifestaciones inmunes asociadas (principalmente linfoproliferativas, otras enfermedades autoinmunes e hipogammaglobulinemia) en el 60% de los casos³¹. En el presente estudio encontramos 3 pacientes con Síndrome de Evans (4%), muy por debajo de la descripción en otras estadísticas³¹⁻³². En nuestra serie se constató pancitopenia en 6,5%, la cual se presenta muy raramente en casos de LES^{1,33}.

Las limitaciones del presente trabajo corresponden al carácter retrospectivo y los factores socioeconómicos insuficientes.

CONCLUSIÓN

Las alteraciones hematológicas fueron un hallazgo frecuente al debut del LES, con afectación de dos series en la mayoría de los casos, siendo la anemia no hemolítica el hallazgo predominante. Las pruebas de laboratorio son de gran valor cuando se evalúa a un paciente con sospecha de enfermedad autoinmune, ya que los resultados pueden confirmar el diagnóstico, estimar la severidad de la enfermedad, evaluar el pronóstico y realizar el seguimiento de la actividad del LES.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coronado-Alvarado CD, Gamez- Saiz IL, Sotelo-Cruz N. Características clínicas y comorbilidades de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en Niños y Adultos. *Acta Pediatr Mex.* 2018;39(1):1-12.
2. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus – Are There Differences in Presentation, Genetics, Response to Therapy, Damage Accrual Compared to Adult Lupus?. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(1): 53-80.
3. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MG, Lehman TJ, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(11):1187-92.
4. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008;152(4):550-6.
5. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases.* 2012;5:476-505.
6. Midgley A, Watson L, Beresford MW. New insights into the pathogenesis and management of lupus in children. *Arch Dis Child.* 2014;99(6):563-567.
7. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):345-64.
8. Tan FK, Arnett FC. The genetics of lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.* 1998;10:399-408.
9. De Holanda MI, Klumb E, Imada A, Lima LA, Alcántara I, Gregorio F, et al. The prevalence of HLA alleles in a lupus nephritis population. *Transpl Immunol.* 2018;47:37-43.
10. Couchonnal E, Morel Z, Martínez Pico M. Características clínicas de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico Pediátrico en un Hospital de referencia. *Pediatría (Asunción).* 2010;37(3):45-57.
11. Fiore L, Christ S, Jara E, Samudio G, Ortíz L. Criterios diagnósticos más frecuentes encontrados en niños internados con Lupus Eritematoso Sistémico en el Servicio de Pediatría del Hospital Nacional de Itauguá. *Pediatría (Asunción).* 2010;37(3):18-29.
12. Klein-Gitelman M, Lane JC. Systemic Lupus Erythematosus. In Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier. 2016;15: 118-204.
13. Huang JL, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Chung HT, Ou LS, et al. Pediatric lupus in Asia. *Lupus.* 2010;19(12):1414-8.
14. Gormezano NW, Kern D, Pereira OL, Esteves GC, Sallum AM, Aikawa NE, et al. Autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus at diagnosis: differences between pediatric and adult patients. *Lupus.* 2017;26(4):426-30.
15. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus.* 2012;21(8):878-84.
16. Jaime-Pérez JC, Guerra-Leal LN, López-Razo ON, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. Experience with Evans syndrome in an academic referral center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2015;37(4): 230-235.
17. Thakur N, Chandra J, Dhingra B, Singh V. Pediatric lupus: varied haematological picture and presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):68-70.
18. Lube GE, Ferriani MP, Campos LM, et al. Evans syndrome at childhood-onset systemic lupus erythematosus diagnosis: a large multi-center study. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(7):1238-43.
19. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
20. Hochberg MC, for the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.

21. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2019;71(9):1400-12.
22. Pluchinotta FR, Schiavo B, Vittadello F, Martini G, Perilongo G, Zulian F. Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes. *Lupus.* 2007;16:550-5.
23. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(11):1736-1741.
24. Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA, UK JSLE Study Group. Differences in Disease Phenotype and Severity in SLE Across Age Groups. *Lupus.* 2016;25(14):1542-1550.
25. Chiang LL, Lin YT, Chan HY, Chiang BL. Differential manifestations of prepubescent, pubescent and postpubescent pediatric patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 96 Chinese children and adolescents. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):12.
26. Ferreira JCOA, Trindade VC, Espada G, Morel Z, Bonfá E, Magalhães CS, et al. Epidemiology and Management Practices for Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Survey in Latin America. *Clin Rheumatol.* 2018;37(12):3299-307.
27. Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus.* 2008; 17:596-604.
28. Acosta-Colmán I, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2016;14(1):94-109.
29. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013;12(7):784-91.
30. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics". *Medicine (Baltimore).* 2004;83(1):1-17.
31. Aladjidi N, Fernandes H, Leblanc T, Vareliette A, Rieux-Laucat F, Bertrand Y, et al. Evans Syndrome in Children: Long-Term Outcome in a Prospective French National Observational Cohort. *Front Pediatr.* 2015;3:79.
32. Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón PE, Salazar-Cavazos L, Gómez-Almaguer D. Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med.* 2018;9:171-184.
33. Singh NP, Prakash A, Garg D, Makhija A, Pathania A, Prakash N, et al. Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus: successful management with cyclosporine. *Rheumatol Int.* 2004;24:40-2.