

Aspectos neuropsicológicos en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico

Neuropsychological manifestations in pediatric patients with Systemic Lupus Erythematosus

Yenny Zúñiga

RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune más frecuente y con mayor número de manifestaciones neuropsiquiátricas descritas. Las alteraciones neuropsicológicas se incluyen dentro de este grupo de manifestaciones, con una frecuencia mayor al 50% en niños, con compromiso principalmente de la memoria de trabajo, memoria verbal y velocidad de procesamiento, lo cual se relaciona con el rendimiento y asistencia escolar y en gran medida de la calidad de vida.

Este artículo revisa la frecuencia de las alteraciones neuropsicológicas en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico, la fisiopatología, las diferentes pruebas diagnósticas reportadas hasta el momento, así como el impacto escolar de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES. Síntomas Cognitivos, Manifestaciones Neuroconductuales, Déficit, Lupus Eritematoso Sistémico, Niños, Neuropsicología, Pediatría (DeCS).

(Yenny Zúñiga. Aspectos neuropsicológicos en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico. Acta Neurol Colomb 2014;30:49-56).

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus is the most frequent autoimmune disease and with more neuropsychiatric symptoms. The Neuropsychological impairment is between this group of manifestations, with a higher frequency in children than 50%, with decline in work Memory, verbal Memory and speed processing as major alterations, these alterations are related with academic achievement and school attendance with affectation in quality of life.

This article review the frequency of Neuropsychological impairment in Pediatric patients with Systemic Lupus Erythematosus, the pathophysiology, different diagnosis test and the impact of the disease in School.

KEY WORDS: Cognitive, Impairment, Systemic Lupus Erythematosus, Children, Neuropsychology, Pediatrics (MeSH).

(Yenny Zúñiga. Neuropsychological manifestations in pediatric patients with Systemic Lupus Erythematosus. Acta Neurol Colomb 2014;30:49-56).

Recibido: 30/07/13. Revisado: 02/08/13. Aceptado: 17/12/13.

Yenny Zúñiga, Residente IV año Neuropediatría. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

Correspondencia: yecazuza@gmail.com

Revisión

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune más frecuente en pediatría con una edad de inicio en menores de 16 años en el 20% (1). En niños las manifestaciones neuropsiquiátricas se reportan en un 25 hasta 95% de las series, con variabilidad posiblemente asociada a los criterios utilizados en cada estudio (2).

Se han descrito en pacientes con LES fallas en atención, aprendizaje, memoria a corto plazo, fluencia verbal, habilidades visuoespaciales y destreza motora, con una frecuencia del 14 al 79%. En niños se describe una frecuencia de 40 al 52% en pacientes con diagnóstico de lupus neuropsiquiátrico comparado con un 20-26% en los pacientes sin dicho diagnóstico, siendo más frecuentes en pacientes hospitalizados (3-8).

Las alteraciones neurológicas secundarias al LES pueden afectar la cognición, el rendimiento académico, las relaciones interpersonales, y el pronóstico funcional en la adultez (9). En este artículo, se describen las diferentes manifestaciones neuropsicológicas en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico y su impacto escolar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda en base de datos PUBMED y EMBASE con los siguientes comandos (“cognitive” OR “*neurocognitive*” OR “Neuropsychological”) AND “*Systemic Erythematosus Lupus*”, no se limitó el idioma ni de edad. Se seleccionaron los artículos de acuerdo a la revisión del título inicialmente y el (abstract) si estaba disponible. Se realizó una búsqueda adicional para evaluar impacto académico con los siguientes comandos: (“academic achievement” OR “School performance” OR “academic performance” OR “academic outcome”) AND “*Systemic Lupus Erythematosus*”, de los artículos encontrados se seleccionaron dos relacionados

RESULTADOS

Definición

Desde 1999 el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology: ACR), incluyó la disfunción cognitiva como uno de los

19 diagnósticos neuropsiquiátricos en los pacientes con LES. El ACR define el compromiso cognitivo cuando se presenta déficit en alguno de los siguientes dominios (10): atención, memoria, procesamiento visuoespacial, lenguaje, razonamiento y solución de problemas, velocidad psicomotora o funciones ejecutivas.

FISIOPATOLOGÍA

Son múltiples los factores que pueden asociarse a disfunción cognitiva en los pacientes con LES, e incluyen daño secundario en el sistema nervioso central, asociado a isquemia o vasculitis; los trastornos psiquiátricos como depresión, manía, psicosis; el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides, la actividad de la enfermedad, las complicaciones del síndrome antifosfolípidos secundario, y las complicaciones relacionadas con la enfermedad como insuficiencia renal, diabetes o enfermedad cardíaca (11).

En estudios *post mortem* se ha encontrado vasculopatía de pequeño vaso en ausencia de cambios inflamatorios. Se ha relacionado también la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y síntomas neuropsiquiátricos como corea y ataque cerebrovascular y alteraciones cognitivas. Los anteriores hallazgos sugieren que los anticuerpos promueven la formación de microtrombos y vasculopatía no inflamatoria, con lo cual se producirían mínimas áreas de isquemia que podrían generar el daño clínico o subclínico (12,13).

Se ha documentado también la presencia de anticuerpos anti DNA de doble cadena y un subtipo de estos que reacciona de forma cruzada con los receptores de N-Metil-D aspartato (NR2), positivos hasta en 25% de mujeres con LES. Al comparar este subgrupo de pacientes con el subgrupo de pacientes con anticuerpos negativos, se presenta un coeficiente intelectual más bajo en el primer grupo (101 vs 107, $p=0,05$), con frecuencia más alta de déficit cognitivo (63% en pacientes con anticuerpos positivos vs 48% en pacientes con anticuerpos negativos, $p=0,24$, no significativa) (14). También se ha relacionado en adultos la positividad de anticuerpos antineuronales tipo IgG con disfunción cognitiva y lupus neuropsiquiátrico no focal (15). Sin embargo estos estudios no son conclusivos pues se trató de estudios restringidos a la población pediátrica; en muestras pequeñas (16).

Los mediadores de daño neuronal y activos en el proceso inflamatorio descritos hasta el momento son: interleucina 6, interleucina 8, CCL5, CX3CL1, MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) y CXCL9 (12).

Menon et al., encontraron alteraciones en la fluencia verbal, la concentración, atención en los pacientes con títulos persistentemente positivos después de 18 meses de anticoagulante lúpico, con mayor frecuencia de lesiones isquémicas y de alta señal en la sustancia blanca evidenciadas en la resonancia cerebral (17).

En un estudio se demostró en niños con compromiso cognitivo y Lupus Eritematoso Sistémico disminución de volumen en la sustancia gris en las regiones frontal lateral, orbitofrontal, cíngulo anterior, temporal lateral y regiones de asociación visual en comparación con niños con lupus sin este compromiso, independiente de la atrofia producida por los esteroides (18), ello sugiere alteraciones que podrían correlacionarse con el desarrollo o función cortical en éstas áreas mas que con lesiones secundarias.

Neuroimágenes

En pacientes con disfunción cognitiva aislada, se encuentran alteraciones hasta en un 76%. Se pueden observar atrofia cerebral difusa, lesiones sugestivas de infartos corticales antiguos y áreas inespecíficas de aumento de la señal en la sustancia gris (SG) y blanca (SB) en secuencias con información T2 (12).

En general en pacientes con lupus neuropsiquiátrico las imágenes son anormales en 46-85% de los casos y los principales hallazgos son hiperintensidades focales en SB -49%- o en SG y SB -5%-; lesiones sugestivas de vasculopatía o vasculitis, hiperintensidades confluentes en la SB sugestivas de hipoperfusión crónica, lesiones difusas en SG (12%); éstas últimas compatibles con una respuesta autoinmune neuronal, y por último ausencia de alteraciones en imágenes a pesar de síntomas y signos de enfermedad activa (42%) (19).

Las imágenes funcionales se pueden encontrar alteradas hasta en 85-100% Difrancesco M. et al; evidenciaron en un estudio de 10 pacientes con

Resonancia Magnética Funcional mayor activación del área de Broca, menor activación de la corteza visual y de la corteza del cíngulo, y mayor activación del giro fusiforme en comparación con controles sanos, lo cual sugiere una menor inhibición en áreas prefrontales con mayor activación en áreas del lenguaje (20,21).

Compromisos neuropsicológicos específicos

En adultos, se documenta déficit en la memoria a corto plazo, fluidez verbal y velocidad psicomotora, con fallas significativas en las pruebas en comparación con los controles. Se encuentra un porcentaje más bajo aunque estadísticamente no significativo de compromiso cognitivo en los pacientes que realizan trabajos no calificados en comparación con trabajos calificados (con formación técnica) y personas con estudios profesionales; los estudios fueron retrospectivos y podrían tener un sesgo de información. Las fallas específicas fueron en la prueba de stroop, con fallas significativas en el 17,2% de los pacientes con lupus ($40,3 \pm 9,4$ vs $45,4 \pm 10,5$, $p=0,05$), fallas en el 19% de los pacientes en pruebas de memoria inmediata ($48,8 \pm 7,5$ vs $53,4 \pm 8,6$) (22). Se documentó en otro estudio déficit en la copia de figura de rey inmediata y tardía y fallas en la velocidad psicomotora medida por Trail Making Test (23).

En el estudio del Wickhoff PM et al; en 8 niños con LES (9 a 17 años), se documentó Coeficiente Intelectual (CI) medido por escala de Wechsler Revisada, en promedio 85 (DE: 11,9), con índice de comprensión verbal en 85,2 (DE:13,9), índice manipulativo de 88 (DE:13,9), con fallas adicionales en las pruebas de lectura y aritmética (24).

En un estudio de cohorte prospectiva y retrospectiva de 8 años, se evaluaron 319 niños, el 61,5% y mostró alteraciones en las pruebas para funciones cognitivas, con un 12,5% de los pacientes de la cohorte retrospectiva con CI por debajo de 1,5DE del rango normal, con alta frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos (66,7% en cohorte prospectiva y 83,3% en cohorte retrospectiva) y alta frecuencia de alteraciones en las imágenes (73,3% en cohorte prospectiva y 81,1% en cohorte retrospectiva) (5, 9) (Tabla 1).

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE PORCENTAJES DE FALLAS EN PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS EN NIÑOS EN UNA COHORTE RETROSPECTIVA Y PROSPECTIVA. (MODIFICADO DE 9).

Prueba	Prospectivo (%)	Retrospectivo (%)
No. Pacientes (edad)	24 (15,1)	15 (15,8)
Atención		
Trail Making Test A	13,6	13,3
Retención de dígitos de WAIS	NA	NA
Funciones ejecutivas		
Trail Making Test B	31,8	20
Test de Fluencia verbal	28,6	53
Funciones visuoespaciales		
Copia figura rey	25	20
Percepción visual y coordinación motora	38	53
Prueba Beery–Buktenica del desarrollo de la función motriz		
Velocidad psicomotora		
Tablero de Purdue		
Dominante	40,9	20
No dominante	34	13,3
Memoria		
Figura rey evocación temprana	61,1	96,7
Figura rey evocación tardía	64,7	26,7

Dos Santos C et al; en 2010, publicaron un estudio con 36 niños del Brasil, en el cual se reportó en 58,3% de los pacientes capacidad verbal disminuida en comparación con los controles (puntaje obtenido: 88.9 ± 21.3 vs 108.5 ± 25.9 , $p = 0.01$), valorados mediante las pruebas WISC III y WAIS, con mayor severidad de la enfermedad medida por SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics-Damage Index) (2.9 ± 1.2 vs 2.2 ± 0.86 0.02). No se encontraron diferencias entre puntajes de actividad de la enfermedad, tiempo desde el diagnóstico, y educación de los padres. Se observó en este estudio diferencia estadísticamente significativa de los ingresos económicos de los padres entre los pacientes con y sin disfunción cognitiva (2,9 salarios mínimos \pm 1,2 vs $2,2 \pm 0,86$ 0,02).

Diagnóstico

El diagnóstico de discapacidad cognitiva se establece con la valoración neuropsicológica, cuando un puntaje en al menos una prueba esta por debajo de 2DE del criterio de normalidad establecido para ella (principalmente memoria, atención y velocidad psicomotora), o se puede hablar de déficit o disfunción cognitiva, cuando el resultado oscila entre 1,5 y 1,9 DE. El déficit puede ser focal o multifocal según los dominios que comprometa (11).

Dentro de la valoración del paciente con LES y cualquier enfermedad reumatológica debería incluirse una valoración de las funciones cognitivas por neuropsicología, además de valoración por psicología, para determinar los factores emo-

cionales asociados, aún mas cuando existen quejas de los padres acerca del rendimiento escolar o social (12).

Dentro de las baterías mas usadas en adultos está la ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics), una escala computarizada, estandarizada y validada en inglés y español, aprobada por el Colegio Americano de Reumatología para la valoración de los pacientes con LES. Se ha usado también la escala Montreal Cognitive Assessment (MoCA) con una sensibilidad del 80% y especificidad del 73% en comparación con la escala previa, la cual es considerada como el estándar de oro (26).

Sin embargo esta escala tiene algunas desventajas ya que es limitada con respecto a las baterías neuropsicológicas convencionales, lo cual puede interferir en el diagnóstico de alteraciones mínimas en las funciones cognitivas (11).

Brunner H et al; en el año 2007 plantearon una validación para la batería AMAN y crearon la ped-AMAN; una escala automatizada que evalúa los dominios de atención, procesamiento y discriminación visuoespacial, atención sostenida, memoria de trabajo, memoria a corto y a largo plazo, aritmética y velocidad de procesamiento. Se realizó una validación inicial en 27 pacientes pediátricos (59% con

disfunción cognitiva), a partir de los 10 años con valores de sensibilidad y especificidad máxima de 81,25 y 100% respectivamente en comparación con las baterías estándar (27). Esta escala fue validada posteriormente en 45 niños con LES donde se documentó sensibilidad del 83,3% y especificidad del 100% con mejor rendimiento de la batería en disfunción cognitiva moderada a severa, con posibilidad de seguimiento a 18 meses y detección de cambios mínimos en funciones cognitivas principalmente en habilidades visuoconstruccionales, seguido por la velocidad de procesamiento, atención y la memoria de trabajo (28).

Ross G et al; dentro del “Neurocognitive Lupus Committee”, plantearon en 2010 un esquema neuropsicológico para diagnóstico, que incluyó: valoración de atención, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, memoria, velocidad psicomotora y logros académicos con la batería de Woodcock-Johnson para niños entre los 9 y 18 años, con la mayoría de pruebas validadas únicamente en niños de habla inglesa (Tabla 2) (29).

No hay reportes en la literatura de escalas validadas en español para pacientes pediátricos con LES y no existen reportes de baterías neuropsicológicas utilizadas antes de los 9 años.

TABLA 2. BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA PROPUESTA POR “CHILDHOOD ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY RESEARCH ALLIANCE: CARRA” Y EL “NEUROCOGNITIVE LUPUS COMMITTEE” EN EL AÑO 2010 (MODIFICADO DE 25).

Nombre de la prueba	Minutos	Dominio cognitivo
Escala abreviada de inteligencia Wechsler, formato 2 subtest	20	Inteligencia general
Subtest de escala de Wechsler: búsqueda de símbolos y claves	10	Velocidad psicomotora
Subtest de escala de Wechsler: retención de dígitos y números y letras	20	Memoria de trabajo verbal
Test de Conners	15	Atención, velocidad de procesamiento
Test de Woodcok-Johnson III: subpruebas de identificación palabra letra, calculo, fluencia lectora, fluencia matemáticas	30	Habilidades académicas
Wide Range Assessment of Memory and Learning 2: memoria, aprendizaje verbal, memoria gráfica, memoria de diseño	30	Memoria verbal y visual
Funciones ejecutivas Delis -Kaplan, Test de interferencia color-palabra flexibilidad cognitiva	10	Funciones ejecutivas, atención,
Child Behavior Checklist	20	Problemas comportamentales

Impacto escolar de la enfermedad

Morthy LN et al; en 2010 publicaron un estudio de 41 niños de 9 a 18 años con SLE y de 32 padres, fueron valorados por medio de encuestas específicas en relación con la calidad de vida, el impacto de la enfermedad y la relación con la escuela en la escala de calidad de vida pediátrica/reumatológica.

Se encontró con respecto a las siguientes situaciones una respuesta en neutro, triste o muy triste de acuerdo a escala análoga visual; sentimientos con respecto a ir a la escuela 61% niños y 53% padres; sentimientos acerca de faltar a la escuela 61% niños, 69% padres; y sentimientos acerca del efecto en las tareas escolares de la enfermedad 41% niños y 53% padres, con una correlación medida por coeficiente de correlación de Spearman de 0,6- 0,5 y 0,3, respectivamente, lo cual da como resultado una relación fuerte entre las dos primeras preguntas por padres e hijos.

En este estudio, la mayoría de los niños sentía que era importante obtener buenas calificaciones (93%), estaban interesados en el trabajo escolar (78%), el 84% estaba satisfecho con lo que hacían en la escuela y el 85% sentía que tenía buen rendimiento en clases. Sin embargo en el 70% de los niños encontraron dificultades escolares, 36% reportaron que era difícil recordar lo que habían aprendido y 27% reportó que el LES afectaba su rendimiento escolar en algunas ocasiones.

El ausentismo escolar en 3 meses fue en promedio de 7 días (0 a 37), con mayor ausentismo en niños expuestos a medicamentos inmunomoduladores intravenosos (ciclofosfamida, rituximab), con un ausentismo promedio en este grupo de 9 días y en el grupo sin los medicamentos de 4 días (30).

A diferencia de éste en el estudio de Zelco F et al; publicado dos años después, se evaluó el pronóstico académico en niños con LES y se comparó con controles sin la enfermedad y se encontraron en 40 niños fallas en rendimiento académico medido por cuestionario a los padres (puntaje: $48,4 \pm 9,2$ vs $51,4 \pm 5,1$; $P = 0,02$, Child Behavior Checklist), lo cual no tenía correlación con las fallas en memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y síntomas emocionales encontradas en los pacientes con lupus (medido por subpruebas de la escala de inteligencia de Wechsler y Children's depression Inventory). Se encontró úni-

camente correlación entre logros académicos y fallas en funciones ejecutivas medidas por un cuestionario estandarizado (31).

CONCLUSIONES

El compromiso de las funciones neuropsicológicas en niños con Lupus Eritematoso Sistémico tiene una alta frecuencia y afecta principalmente funciones ejecutivas y memoria a corto y largo plazo. Incluye además una disminución general del coeficiente intelectual con porcentajes más altos de compromiso en comparación con pacientes adultos. Lo anterior se relaciona con la calidad de vida y tiene un alto impacto en el rendimiento y adaptación escolar del niño.

Este aspecto no se evalúa por fuera de los estudios de investigación, sin embargo ante la severidad clínica, las hipótesis fisiopatológicas y los cambios en la calidad de vida de los pacientes, sería de gran importancia realizar baterías neuropsicológicas tempranas que valoren estos aspectos y tener un seguimiento adecuado de los pacientes, para generar alertas que puedan modificar el tratamiento de la enfermedad y en un futuro disminuir el deterioro asociado.

No hay baterías estandarizadas y validadas en niños menores de 9 años y pocas de las pruebas utilizadas en niños con esta enfermedad, cuentan con validación en español. Lo anterior es una limitante al momento de realizar la valoración cognoscitiva. Se necesitan estudios para estandarizar y validar estas baterías en español y poder aplicarlas en la población pediátrica.

REFERENCIAS

1. AL-MAYOUF SM, AL SONBUL A. Influence of gender and age of onset on the outcome in children with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008; 27:1159-1162.
2. YU H-H, LEE J-H, WANG L-C, YANG Y-H, CHIANG B-L. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus* [Internet]. 2006;15:651-7. Disponible: <http://lup.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0961203306070990>
3. KOZORA E, ARCINIEGAS DB, FILLEY CM, WEST SG, BROWN M, MILLER D, ET AL. Cognitive and Neurologic Status in Patients With

Systemic Lupus Erythematosus Without Major Neuropsychiatric Syndromes. *Arthritis Rheum.* 2008; 59:1639–46.

4. MANEETON B, MANEETON N, LOUTHRENOO W. Cognitive Deficit in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Asian Pacific J Allergy Immunology.* 2010; 28:77–83.

5. MONASTERO R, BETTINI P, DEL E, COTTINI E, TINCANI A, BALESTRIERI G, ET AL. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurolog Sciences.* 2001; 184:33–9.

6. NOWICKA-SAUER K, CZUSZYNSKA Z, MAJKOWICZ M, SMOLENSKA Z, JARMOSZEWICZ K, OLESINSKA M, ET AL. Neuropsychological assessment in mixed connective tissue disease: comparison with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2012; 21:927–33.

7. SIBBITT WL, 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.

8. HANLY J, FISK J, SHERWOOD G, JONES E, JONES J, EASTWOOD B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992; 19:562–7.

9. MUSCAL E, HUNTER J V, MYONES BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus.* 2010; 19:268–79.

10. Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature AAH. The American college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):599–608.

11. MIKHASHI J, ESDAILE J, ALARCÓN G, CROFFORD L, FESSLER B, SHANBERG L, ET AL. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus.* 2007; 16:418–25.

12. LEVY DM, ARDOIN S, SCHANBERG LE. Neurocognitive Impairment in Children and Adolescents with SLE. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009; 5:106–14.

13. DENBURG S, CARBOTTE R, GINSBERG J, DENBURG J. The relationship of antiphospholipid antibodies to cognitive function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Neuropsychol Society.* 1997; 3:377–86.

14. HARRISON MJ, RAVDIN LD, LOCKSHIN MD. Relationship Between Serum NR2a Antibodies and Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2515–22.

15. DENBURG J, CARBOTTE R, DENBURG S. Neuronal antibodies and cognitive function in systemic

lupus erythematosus. *Neurology.* 1987; 37:464–7.

16. PAPERIO P, BLUESTEIN H, WHITE P, LIPNICK R. Neuropsychologic deficits and antineuronal antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 1990; 8:417–24.

17. MENON S, NEWMAN SP. A Longitudinal Study of Anticardiolipin Antibody Levels and Cognitive Functioning in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthr Rheumatism.* 1999; 42:735–41.

18. GITELMAN DR, KLEIN-GITELMAN MS, YING J, SAGCAL-GIRONELLA AC, ZELKO F, BEEBE DW, ET AL. Brain Morphometric Changes Associated With Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus and Neurocognitive Deficit. *Arthritis Rheum* 2013; 65:2190–200

19. LUYENDIJK J, STEENS S, OUWENDIJK W, STEUP-BEEKMAN G, BOLLEN E, VAN DER GROND J, ET AL. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:722–32.

20. DIFRANCESCO MW, HOLLAND SK, RIS MD, ADLER CM, NELSON S, DELBELLO MP, ET AL. Functional Magnetic Resonance Imaging Assessment of Cognitive Function in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus A Pilot Study. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:4151–63.

21. REIFF A, MILLER J, SHAHAM B, BERNSTEIN B, SZER I. Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol.* 1997; 24:2461–5.

22. OLAZARÁN J, LÓPEZ-LONGO J, CRUZ I, BITTINI A, CARREÑO L. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Correlates. *European Neurology.* 2009; 62:49–55.

23. EMORI A, MATSUSHIMA E, AIHARA O, OHTA K, KOIKE R, MIYASAKA N, ET AL. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Psychiatry and clinical Neurosciences.* 2005; 59:584–9.

24. WICKHOFF P, MILLER L, TUCKER L, SCHALLER J. Neuropsychological assessment of children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995; 4:217–20.

25. DOS SANTOS MC, OKUDA EM, RONCHEZEL MV, LEON EP, TRINDADE VS, BASTOS WA, ET AL. Verbal ability impairment in juvenile systemic lupus erythematosus. *Brazilian J Rheumatol.* 2010; 50:362–74.

26. ADHIKARI T, PIATTI A, LUGGEN M. Cognitive dysfunction in SLE: development of a screening tool. *Lupus* 2011; 20:1142–1146.

27. BRUNNER HI, RUTH NM, GERMAN A, NELSON S, PASSO MH, ROEBUCK-SPENCER T, ET AL. Initial Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:1174–82.

28. BRUNNER H, KLEIN-GITELMAN M, ZELKO F, THOMAS E, HUMMEL J, NELSON S, ET AL.

Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Research*. 2013; 75:372–81.

29. ROSS GS, ZELKO F, KLEIN-GITELMAN M, LEVY DM, MUSCAL E, SCHANBERG LE, ET AL. A Proposed Framework to Standardize the Neurocognitive Assessment of Patients With Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010; 62:1029–33.

30. MOORTHY LN, PETERSON MGE, HASSETT A, BARATELLI M, LEHMAN TJA. Impact of lupus on school attendance and performance. *Lupus*. 2010; 19:620–7.

31. ZELKO F, BEEBE D, BAKER A, NELSON SM, ALI A, CEDENO A, ET AL. Academic outcomes in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research* [Internet]. 2012; 64:1167–74. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807373>