VICTOR LEONARDO SARAIVA MARQUES

**Pancreatite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico
juvenil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Victor Leonardo Saraiva
Pancreatite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil / Victor
Leonardo Saraiva Marques -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.
Orientador: Clovis Artur Almeida da Silva.

Descritores: 1.Lúpus eritematoso sistêmico 2.Prednisona 3.Pancreatite
4.Febre 5.Nefrite 6.Morte

USP/FM/DBD-352/17

DEDICATÓRIA

Todos meus sonhos são possíveis e todos meus sorrisos têm uma razão: vocês.

Primeiro, gostaria de agradecer a Deus por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade não desanimando com as dificuldades, simbolizando mais um desafio da minha vida.

Agradeço também a Deus, por ter me oferecido os melhores pais do mundo, eles que sempre me motivaram, entenderam as minhas faltas e momentos de afastamento, me mostrando o quanto era importante estudar.

Ao meu irmão e cunhada por mensagens de estímulo e todo apoio necessário.

As minhas sobrinhas Amália e Ana, maior presente que Deus poderia ter me dado, elas que são a minha alegria do dia a dia.

A vocês, minha família, sou eternamente grato por tudo que sou, por tudo que consegui conquistar e pela felicidade que tenho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva, a minha eterna gratidão, pelo incentivo e pelo exemplo de competência e perseverança não apenas no campo científico como frente às adversidades da vida. E quando me refiro à gratidão, quero me expressar à lembrança do coração, que ao longo de nossas vidas sempre aparecem “anjos da guarda”, nos ajudando, e sem os quais nossos objetivos seriam muitos difíceis de alcançar ou até mesmo inatingíveis. Por isso a lembrança, pois poucos têm o privilégio como eu por ter a sorte de conviver com uma pessoa tão dedicada, objetiva, generosa e diligente.

Às assistentes Dra. Lúcia Campos, Dra. Adriana Maluf, Dra. Nádia Aikawa, Dra. Ana Paola Lotito, Dra. Elizabeth Canova e Dra. Adriana de Jesus, por me ensinarem os primeiros passos da Reumatologia Pediátrica, pela amizade e incentivo constante, ou seja, “mães” da reumatologia pediátrica.

À amiga Natati Weniger Spelling Gormenzano, que esteve presente durante toda a realização desta tese, oferecendo ajuda necessária nos momentos de dúvidas.

Aos amigos da complementação Marco Felipe, Priscila Freire, Izabel Buscatti, Camila França, Maria Fernanda Giacomini, Roberta Gomes, Gabriela Viola e Daniela Mencaroni, pelo companheirismo e momentos de alegria, tornando a complementação um ambiente mais agradável. Obrigado pela força ao longo de toda esta jornada.

Aos chefes, assistentes e pós-graduandos de todos os 10 serviços de Reumatologia Pediátrica do Estado de São Paulo participantes do presente estudo: **Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da USP** (Adriana Maluf Elias Sallum, Cristina Miuki Abe Jacob, Gabriela Blay, Gabriela Nunes Leal, Gabriella Erlacher Lube de Almeida, Heloisa Helena de Souza Marques, João Domingos Montoni da Silva, Joaquim Carlos Rodrigues, Juliana Caires de Oliveira Achili Ferreira, Kátia Kozu, Laila Pinto Coelho, Lúcia Maria Arruda Campos, Luciana dos Santos Henriques, Magda Carneiro-Sampaio, Maria Helena Vaisbich, Mariana Paes Leme Ferriani, Nádia Emi Aikawa, Roberta Cunha Gomes, Marco Felipe Castro da Silva, Werther Brunow de Carvalho); **Unidade de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP** (Ana Paula Sakamoto, Anandrea Simões Lopes, Cláudio Arnaldo Len, Daniela Petry Piotto, Giampaolo Faquin, Gleice Clemente, Maria Odete Esteves Hilário, Maria Teresa Terreri, Melissa Fraga, Octávio Augusto Bedin Peracchi, Vanessa Bugni); **Divisão de Reumatologia da FMUSP** (Eloisa Bonfá, Glauce Leão Lima, Juliane Paupitz, Rosa Maria Pereira); **UNESP** (Priscila R. Aoki, Juliana de Oliveira Sato, Silvana Paula Cardin, Taciana Albuquerque Pedrosa Fernandes); **Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo** (Andressa Guariento, Eunice Okuda, Maria Carolina dos Santos, Natali Weniger Spelling Gormenzano, Silvana Brasília Sacchetti); **Universidade Estadual de Campinas** (Maraísa Centeville, Renata Barbosa, Roberto Marini, Simone Appenzeller); **Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP** (Francisco Hugo Gomes, Gecilmara Salviatto Pileggi, Paola Pontes Pinheiro, Virgínia

Paes Leme Ferriani), **Hospital Infantil Darcy Vargas** (Cássia Maria Passarelli Barbosa, Jonatas Libório, Luciana Tudech Pedro Paulo), **Hospital Municipal Infantil Menino Jesus** (Simone Lotufo, Tânia Caroline Monteiro de Castro) e **PUC Sorocaba** (Valéria C. Ramos). Muito obrigado pela disponibilidade e inclusão dos pacientes. Ajuda que não seria tão grandioso sem a contribuição de vocês.

À Dra Margarida Carvalho, por ter me incentivado a fazer Reumatologia Pediátrica, além de indicar o local onde eu deveria cursar a minha especialização. Nada disso seria realidade sem a sua colaboração.

À minha família, pelos pensamentos positivos, compreensão e tolerância.

À minha família de São Paulo, contribuindo sempre desde a minha chegada a São Paulo até meu retorno a Presidente Epitácio-SP. Minha eterna gratidão a vocês.

Aos meus amigos da faculdade, residência de pediatria e de Presidente Epitácio-SP, que deslumbraram meu caminho com as melhores energias, palavras de apoio e incentivo.

Aos amigos de trabalho do Hospital São Camilo, pela amizade, apoio e companhia. Momentos inesquecíveis que tive e ficarão eternamente e minha memória.

Ao Dr. Ulysses Doria Filho, pelo apoio, paciência e análise estatística.

Ao SAME, pela disponibilidade de acesso aos prontuários médicos, essenciais para o estudo.

À amiga Mariza Kazue Umetsu Yoshikawa, pelo apoio na pesquisa bibliográfica, respondendo todas as nossas solicitações. Uma pessoa ímpar, que nos deixa sem palavras o quão foi importante.

À Mônica Souza, que com sua bondade e disposição, nos facilitou toda a burocracia para a finalização deste projeto.

Ao Nivaldo Rocha, pela sua alegria, eficiência e todas as suas contribuições, o meu muito obrigado.

“Tudo é considerado impossível, até acontecer”

Nelson Mandela

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo. Divisão de Biblioteca e Documentação: 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	4
3 MÉTODOS.....	6
3.1 Delineamento do Estudo.....	7
3.2 Pancreatite Pediátrica.....	8
3.3 Dados demográficos, Avaliação Clínica, Atividade da Doença, Danos à Doença e Terapia com Drogas.....	8
3.4 Análise Estatística.....	11
4 RESULTADOS.....	12
4.1 Prevalência e caracterização da Pancreatite no LESJ.....	13
4.2 LESJ com Pancreatite versus LESJ sem Pancreatite.....	16
5 DISCUSSÃO.....	21
6 CONCLUSÕES.....	26
7 REFERÊNCIAS.....	28

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LES=	Lúpus eritematoso sistêmico
LESJ=	Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
INSPPIRE=	Grupo Internacional de Estudos de Pancreatite Pediátrica
ACR=	<i>American College of Rheumatology</i>
PA=	Pancreatite aguda
TC=	Tomografia computadorizada
IRA=	Insuficiência renal aguda
VHS=	Velocidade de hemossedimentação
PCR=	Proteína C reativa
SLEDAI-2K=	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000
SLICC-ACR/DI=	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR- Damage Index</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Manifestações clínicas, exames laboratoriais, imagem e tratamento em 22 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio de pancreatite.....	15
Tabela 2	Dados demográficos, manifestações clínicas e escores de atividade/dano da doença em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio de pancreatite.....	19
Tabela 3	Testes laboratoriais atuais e terapia medicamentosa de 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio da pancreatite.....	20

Resumo

Marques VLS. Pancreatite em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Pancreatite é uma manifestação incomum e com risco de vida no lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ). **Objetivo:** Estudar a classificação da pancreatite em pacientes com LESJ de acordo com as definições do Grupo Internacional de Estudos de Pancreatite Pediátrica (INSPPIRE) e determinar prevalência geral, características clínicas, alterações laboratoriais e prognóstico do primeiro episódio. **Métodos:** Um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico incluiu 852 pacientes com LESJ estudados em 10 serviços de referência terciária de reumatologia pediátrica. **Resultados:** Pancreatite foi diagnosticada em 22 de 852 (2.6%) pacientes com LESJ. Foram classificados como pancreatite aguda em 20 (91%), pancreatite aguda recorrente em 2 (9%), e nenhum deles apresentou pancreatite crônica. Nenhum deles tinha cálculos biliares, pancreatite traumática, ou relatou o uso de álcool e/ou tabagismo. A comparação dos pacientes com pancreatite (primeiro episódio) e sem esta complicação, revelou uma menor duração da doença [1 (0–10) vs. 4 (0–23) anos, $P<0,0001$] e maior mediana do Índice de Atividade de Doença do LES 2000 [21 (0–41) vs. 2 (0–45), $P<0,0001$]. A frequência de febre ($P<0,0001$), perda de peso ($P<0,0001$), serosite ($P<0,0001$), nefrite ($P<0,0001$), hipertensão arterial ($P<0,0001$), insuficiência renal aguda ($P<0,0001$), síndrome de ativação macrofágica ($P<0,0001$), e morte ($P=0,001$) foram maiores em pacientes com pancreatite. A frequência de metilprednisolona endovenosa ($P<0,0001$) e a mediana da prednisona [55 (15–60) vs. 11 (1–90) mg/dia, $P<0,0001$] foram significativamente maiores em pacientes com pancreatite. Dois pacientes apresentavam pancreatite aguda recorrente com dois episódios distintos, com intervalo sem dor entre os dois episódios de 1 e 4 anos. **Conclusão:** Este foi o primeiro estudo classificando a pancreatite usando as definições do Grupo Internacional de Estudos de Pancreatite Pediátrica em pacientes com LESJ mostrando uma predominância da pancreatite aguda associado ao tratamento com glicocorticoide e atividade grave da doença.

Descritores: lúpus eritematoso sistêmico; prednisona; pancreatite; febre; nefrite; morte.

Marques VLS. Pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus patients [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Abstract

Introduction: Pancreatitis is a rare and a life-threatening systemic lupus erythematosus (SLE) manifestation in childhood-onset SLE (cSLE). **Objective:** To study the classification of pancreatitis in cSLE according to the International Study Group of Pediatric Pancreatitis and determine the overall prevalence, clinical features, laboratory, and first episode outcomes. **Methods:** A multicenter cohort study in 10 pediatric rheumatology centers, included 852 patients with cSLE. **Results:** Pancreatitis was diagnosed in 22 of 852 (2.6%) patients with cSLE. It was classified as acute pancreatitis in 20 (91%), acute recurrent pancreatitis in 2 (9%), and none of them had chronic pancreatitis. None of them had gallstones, traumatic pancreatitis, or reported alcohol/tobacco use. The comparison of patients with pancreatitis (first episode) and without this complication revealed a shorter disease duration [1 (0–10) vs. 4 (0–23) anos, $P<0.0001$] and higher median of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 [21 (0–41) vs. 2 (0–45), $P<0.0001$]. The frequencies of fever ($P<0.0001$), weight loss ($P<0.0001$), serositis ($P<0.0001$), nephritis ($P<0.0001$), arterial hypertension ($P<0.0001$), acute renal failure ($P<0.0001$), macrophage activation syndrome ($P<0.0001$), and death ($P=0.001$) were also higher in patients with pancreatitis. The frequencies of intravenous methylprednisolone use ($P<0.0001$) and the median of prednisone dose [55 (15–60) vs. 11 (1–90) mg/dia, $P<0.0001$] were significantly higher in patients with pancreatitis. Of note, the 2 patients with acute recurrent pancreatitis had 2 episodes, with pain free interval of 1 and 4 years. **Conclusions:** This was the first study characterizing pancreatitis using the International Study Group of Pediatric Pancreatitis standardized definitions in patients with cSLE showing that the predominant form is acute pancreatitis seen in association with glucocorticoid treatment and active severe disease.

Descriptors: lupus erythematosus, systemic; prednisone; pancreatitis; fever; nephritis; death.

1. INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LESJ) é uma doença autoimune rara, grave, sistêmica e que pode afetar vários órgãos. Ainda que na maioria das vezes seja diagnosticada na idade adulta, cerca de 15 a 20% dos casos ocorre em crianças e adolescentes, cujas manifestações acontecem habitualmente com maior gravidade (1,2).

A incidência anual do LESJ nos Estados Unidos da América ocorre entre 0,4 e 0,6 casos/100.000 crianças e adolescentes, sendo excepcional antes dos dois anos de idade. Há uma nítida predominância no sexo feminino em todas as faixas etárias. A proporção varia de 4:3 em pacientes menores de 10 anos de idade a 10:1 nos maiores de 10 anos de idade (1,2).

Pacientes com LESJ tem maior probabilidade de ter sérias complicações decorrentes do LES comparados aos adultos, incluindo nefrite, hemorragia pulmonar, anemia hemolítica e envolvimento do sistema nervoso central. Em decorrência da doença ativa e de maior gravidade, esses pacientes com LESJ são tratados com elevadas doses de glicocorticóides e ciclofosfamida (1,2).

As razões do fenótipo mais grave do LESJ ainda permanecem pouco entendidas. Vários fatores podem influenciar o comportamento inicial e evolutivo da doença, tais como: suscetibilidade genética, influência hormonal estrogênica, alterações do sistema imunológico (inato e adaptativo) e exposição ambiental (como raios ultravioletas e poluentes atmosféricos) (1,2).

O LESJ pode também envolver o pâncreas. De fato, a pancreatite é uma manifestação incomum e potencialmente com risco de vida no LESJ (1-

10). A pancreatite tem sido atribuída à atividade da doença ou terapia medicamentosa em adultos (3-7) e crianças (3,8-10) com LES. Entretanto, os dados estão limitados a relatos de casos e séries de casos na população pediátrica.

Recentemente, o Grupo Internacional de Estudos de Pancreatite Pediátrica (conhecido como INSPPIRE) propôs definições padronizadas e desenvolveu algoritmos diagnósticos para avaliar e tratar a pancreatite pediátrica (11). Não há estudos, no entanto, usando essas novas definições em uma grande população de pacientes com LESJ.

Além disto, não há um estudo multicêntrico que classificou sistematicamente a pancreatite em pacientes com LESJ de acordo com as novas definições do INSPPIRE, assim como determinou prevalência geral, características clínicas, laboratoriais e evolução do primeiro episódio.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar a prevalência e os subtipos da pancreatite em pacientes com LESJ de acordo com as definições do INSPPIRE.
2. Avaliar a possível associação de dados demográficos, manifestações clínicas, alterações laboratoriais, atividade/dano cumulativo da doença e tratamento em pacientes com LESJ que apresentam pancreatite *versus* os que não apresentam pancreatite.

3. MÉTODOS

3.1. Delineamento do Estudo

Este foi um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico que incluiu 1017 pacientes com LESJ acompanhados em 10 serviços de referência terciária de Reumatologia Pediátrica no Estado de São Paulo. Cento e sessenta e cinco pacientes foram excluídos devido a prontuários médicos incompleto (n=96), doença do tecido conjuntivo indiferenciado com 3 ou menos critérios do ACR (n=43), lúpus eritematoso cutâneo isolado (n=11), lúpus eritematoso neonatal (n=8), lúpus induzido por drogas (n=5) e outras doenças auto-imunes (n=2). Os restantes 852 doentes com LESJ constituíram o grupo de estudo. Estes 852 pacientes preencheram os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR) (12), com início da doença antes dos 18 anos (13), e em acompanhamento até os 25 anos de idade.

Foi realizado um encontro de pesquisadores para este estudo na cidade de São Paulo, a fim de definir um protocolo de acordo com as definições dos parâmetros clínicos, escores de atividade da doença e dano cumulativo. O treinamento de coleta de dados foi realizado no local de cada centro, utilizando os mesmos dados específicos. Os dados foram coletados entre novembro de 2012 e outubro de 2014. Os registros dos prontuários médicos do paciente foram cuidadosamente revisados e inseridos em um banco de dados padronizado para dados demográficos, características clínicas, achados laboratoriais, tratamentos, evolução e características da pancreatite.

3.2. Pancreatite Pediátrica

A pancreatite pediátrica foi definida de acordo com as definições do INSPPIRE (11). A pancreatite aguda (PA) foi diagnosticada pela presença de pelo menos dois de três características: dor abdominal e/ou vômitos; níveis séricos de amilase pancreática e/ou lipase pelo menos três vezes maiores que o limite superior da normalidade e evidencia de PA nos exames de imagem [ultrassonografia abdominal ou tomografia computadorizada (TC)] (11,14,15). A pancreatite grave foi definida como: disfunção múltipla de órgãos, necrose pancreática ou morte (11). A PA recorrente foi definida como pelo menos dois episódios separados de PA, com resolução completa da dor ou normalização completa dos níveis de enzima pancreática sérica, antes do episódio subsequente de PA. A pancreatite crônica exigia pelo menos uma das seguintes: dor abdominal e anormalidades radiográficas da lesão pancreática crônica, evidência de insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina e anormalidades sugestivas de pancreatite (11).

3.3. Dados demográficos, Avaliação Clínica, Atividade da Doença, Danos à Doença e Terapia com Drogas

Os dados demográficos incluíram gênero, etnia, idade atual, idade no início do LESJ e duração da doença. As manifestações clínicas do LES foram definidas como: sintomas constitucionais (febre e perda de peso), envolvimento do sistema reticuloendotelial (adenomegalia, hepatomegalia e

esplenomegalia), lesões mucocutâneas (erupção malar ou discóide, fotossensibilidade, úlceras nasais ou orais, vasculite e alopecia), envolvimento musculoesquelético (artrite e miosite), serosites (pleurites e pericardites), nefrite (proteinúria $\geq 0,5\text{g}/24$ horas, presença de cilindrúria, hematúria persistente ≥ 5 glóbulos vermelhos por campo de alta potência e/ou leucocitúria persistente ≥ 5 leucócitos por campo), anormalidades hematológicas [anemia hemolítica auto-imune, leucopenia (contagem de leucócitos $< 4000/\text{mm}^3$), linfopenia (contagem de linfócitos $< 1500/\text{mm}^3$)] e trombocitopenia [contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$] duas ou mais ocasiões na ausência de drogas ou infecção. O lúpus neuropsiquiátrico incluiu avaliação das 19 síndromes de acordo com critérios de classificação do ACR (16). A síndrome antifosfolípide foi diagnosticada de acordo com a presença de trombose arterial e/ou venosa e anticorpos antifosfolípidos (17).

A pressão arterial elevada foi definida como pressões arteriais sistólica e/ou diastólica percentil ≥ 95 para gênero, idade e estatura em ≥ 3 ocasiões (18). A insuficiência renal aguda (IRA) foi determinada pelo aumento súbito da creatinina sérica ≥ 2 mg/dL (19) ou pelos critérios modificados de risco, insuficiência, falha, perda de função renal e doença renal terminal (20). A doença renal crônica foi definida como anormalidades estruturais ou funcionais do rim por três meses (com ou sem a taxa da diminuição da filtração glomerular) ou taxa de filtração glomerular < 60 mL/minuto/1,73 m² por ≥ 3 meses (21).

A avaliação laboratorial incluiu velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), hemograma completo, ureia sérica e

creatinina, análise urinária e proteinúria de 24 horas. Níveis de complementos (CH50, C3 e C4), anticorpos anti-DNA de dupla hélice, anticorpos anti-cardiolipina IgG e IgM foram realizados em cada centro. Os valores de corte foram considerados anormais de acordo com o fabricante do kit. O anticoagulante lúpico foi detectado de acordo com as diretrizes da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (22). A atividade da doença do LES e os danos cumulativos foram avaliados através do *SLE Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K) (23) e do *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ACR-Damage Index* (SLICC-ACR/DI) (24), respectivamente.

Foram também registrados os dados atuais sobre o tratamento medicamentoso (prednisona, pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, difosfato de cloroquina, sulfato de hidroxycloquina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, ciclofosfamida intravenosa, gamaglobulina intravenosa, rituximabe e plasmaférese).

Os pacientes foram divididos em dois grupos para avaliação das manifestações atuais do lúpus, laboratoriais e tratamento: pacientes com pancreatite (avaliados no diagnóstico do primeiro episódio) e pacientes sem pancreatite (avaliados na última visita).

3.4. Análise Estatística

Os resultados foram apresentados como um número absoluto (frequência) para variáveis categóricas e mediana (variação) ou média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas. As comparações das variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de Pearson χ^2 ou pelo teste exato de Fisher, conforme necessário. As variáveis contínuas de pacientes com LESJ com e sem pancreatite foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney ou teste t, conforme necessário. Os níveis de significância da variável independente foram estabelecidos em 5% ($p < 0,05$). A correção de Holm-Bonferroni para múltiplas comparações foi realizada ajustando o nível de significância.

4. RESULTADOS

4.1. Prevalência e caracterização da Pancreatite no LESJ

A pancreatite foi diagnosticada em 22 de 852 (2,6%) pacientes com LESJ. Os pacientes com pancreatite foram classificados como PA em 20 (91%), PA recorrente em 2 (9%), e nenhum deles apresentou pancreatite crônica. Pancreatite grave foi observada em 11/22 pacientes (50%). Nenhum deles tinha cálculos biliares, pancreatite traumática, ou relatou o uso de álcool e/ou tabagismo. Dois pacientes apresentavam PA recorrente com dois episódios distintos, com intervalo sem dor entre os dois episódios de 1 e 4 anos, respectivamente.

O primeiro episódio de pancreatite foi observado no início da doença em 6 (27%) pacientes com LESJ. As manifestações clínicas, exames laboratoriais, imagem e tratamento em 22 pacientes com LESJ de acordo com o primeiro episódio de pancreatite foram incluídos na Tabela 1. As principais características clínicas do primeiro episódio de pancreatite foram: dor abdominal em 20 e vômitos em 20 pacientes com LESJ. A amilase sérica foi aumentada em todos os pacientes e a lipase em 20 (7 deles tinham ≥ 7 vezes o limite superior da normalidade). A avaliação de imagem foi realizada em 16/22 (73%) pacientes. A ultrassonografia abdominal foi realizada em 12 pacientes com LESJ com pancreatite e revelou edema pancreático em 5/12, todos eles com amilase e lipase elevadas. A TC abdominal foi realizada em 12 pacientes com LESJ e somente o edema pancreático foi evidenciado em 6/12, necrose pancreática em 1/12 e edema pancreático com coleções de fluido peripancreático e bolhas de gás

adjacentes em 1/12. Níveis de amilase e lipase elevadas foram observados em 7/8 pacientes com LESJ com TC anormal. Apenas um paciente com necrose pancreática evidenciada na TC, apresentou dor abdominal, vômitos e níveis elevados de amilase, porém sem aumento da lipase sérica (Tabela 1).

Nenhum deles necessitou de laparotomia ou cirurgia. As admissões nas Unidades de Terapia Intensiva foram necessárias em 21 pacientes com LESJ por atividade sistêmica da doença [nefrite em 15/20 (75%), serosite em 10/21 (48%), síndrome de ativação macrofágica 8/21 (38%) e envolvimento neuropsiquiátrico 2/21 (9%)]. Hidratação endovenosa foi realizada em todos os pacientes, analgésicos (morfina ou opióides) em 19 e nutrição enteral ou parenteral em 20. Sete pacientes com PA morreram e 3 destes tiveram lipase sérica ≥ 7 vezes acima do limite da normalidade. No momento do diagnóstico de pancreatite, 19 pacientes estavam em múltiplos tratamentos simultâneos para LESJ (Tabela 1). Os pacientes lúpicos com PA foram tratados com gamaglobulina endovenosa em 7 e ciclofosfamida endovenosa em 8. Quinze pacientes foram tratados com pulsoterapia de metilprednisolona endovenosa e 11 (73%) destes sobreviveram. Sete pacientes morreram e as causas da morte foram sepse em 6 e IRA em 1.

Tabela 1 - Manifestações clínicas, exames laboratoriais, imagem e tratamento em 22 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio de pancreatite

Paciente	Dor abdominal	Vômito	Amilase (> 3 vezes o limite superior do normal)	Lipase (> 3 vezes o limite superior do normal)	Alteração abdominal US	Alteração abdominal TC	IRA	Pancreatite grave	LESJ / pancreatite tratamento
1	+	+	+	+	-	-	+	+	MP, IME / MO, NE
2	+	+	+	+	-	-	+	+	PD, AM / MO, NP
3	+	+	+	+	-	-	+	-	PD, MP, AM, CFE / MO, NP
4	-	+	+	+	-	ND	-	-	PD, MP, AM, MMF / MO, NE
5	+	+	+	+	ND	-	-	+	PD, AM, MMF / ME, NE
6	+	+	+	+	-	ND	-	-	PD, AM, MMF / MO, NE
7	+	+	+	-	ND	NEP	ND	+	PD, MP, AZA, IME / MO, NE
8	+	+	+	+	-	ND	+	-	PD, MP, AM, AINE, AZA, CFE, IME / MO, NP
9	+	+	+	+	EP	ND	+	+	PD, MP, AM, AZA, CFE, IME / MO, NE
10	+	+	+	+	EP	EP	+	+	PD, MP, AM, AZA, IME / MO, PN
11	+	-	+	+	ND	ND	-	-	PD, MP, AM, AZA, CFE, IME / paracetamol
12	+	-	+	+	ND	ND	+	+	PD, MP, AM, AZA, CI, MMF, IME, CFE / MO
13	-	+	+	+	EP	EP	-	-	PD, MP, AM, CFE / paracetamol, NE
14	+	+	+	+	EP	EP, FP	+	+	MP, CFE, PLAS / ME, NE
15	+	+	+	+	ND	EP	-	+	MP, AM, CI / ME, NE
16	+	+	+	+	ND	EP	-	-	PD / paracetamol, NE
17	+	+	+	+	ND	ND	-	-	PD, MP, AM / MO, NE
18	+	+	+	-	ND	ND	-	+	PD, MP, AM, CFE / MO, NE
19	+	+	+	+	EP	EP	-	-	PD, MMF / MO, NE
20	+	+	+	+	-	EP	-	-	PD, MP, AM, AZA, MMF, PLAS / MO, NE, NP
21	+	+	+	+	ND	ND	-	-	MTX / MO, NE
22	+	+	+	+	ND	ND	-	+	PD / MO, NE

IRA = insuficiência renal aguda; AM = antimalárico; AZA = azatioprina; LESJ = lúpus eritematoso sistêmico juvenil; TC = tomografia computadorizada; CI = ciclosporina; NE = nutrição enteral; CFE = ciclofosfamida endovenosa; IME = imunoglobulina endovenosa; ME = Meperidina; MMF = micofenolato mofetil; MO = Morfina; MP = metilprednisolona; MTX = metotrexato; ND = não disponível; AINE = Anti-inflamatórios não esteróides; PD = prednisona; EP = edema pancreático; FP = coleções de fluidos peripancreáticos e bolhas de gás adjacentes; PLAS = plasmaférese; NP = nutrição parenteral; NEP = Necrose pancreática; US = ultra-sonografia

4.2. LESJ com Pancreatite versus LESJ sem Pancreatite

A comparação posterior de dados demográficos, manifestações clínicas e escores de atividade/dano da doença em 852 pacientes com pancreatite (primeiro episódio) e sem pancreatite foi demonstrada na Tabela 2. Após a correção de Holm-Bonferroni para múltiplas comparações ($P < 0,0016$), a duração da doença foi significativamente menor nos pacientes com pancreatite comparada com aqueles sem PA [1 (0-10) vs. 4 (0-23) anos, $P < 0,0001$]. As freqüências de febre (70% vs. 6%, $P < 0,0001$), perda de peso (50% vs. 3%, $P < 0,0001$), hepatomegalia (36% vs. 2%, $P < 0,0001$), esplenomegalia (18% vs. 1%, $P < 0,0001$), serosite (45% vs. 2%, $P < 0,0001$), nefrite (75% vs. 20%, $P < 0,0001$), síndrome de ativação macrofágica (36% vs. 0,5%, $P < 0,0001$), IRA (38% vs. 3%, $P < 0,0001$) e morte (32% vs. 7%, $P = 0,001$) foram significativamente maiores em pacientes com LESJ com pancreatite comparados com aqueles sem pancreatite. A mediana do SLEDAI-2K [21 (0-41) vs. 2 (0-45), $P < 0,0001$] foi significativamente maior em pacientes com pancreatite (Tabela 2).

Os exames laboratoriais e a terapia medicamentosa de 852 pacientes com LESJ de acordo com o primeiro episódio de pancreatite foram ilustrados na Tabela 3. Após a correção de Holm-Bonferroni para múltiplas comparações ($P < 0,0016$), VHS [50 (7-120) vs. 19 (1-135) mm/1ª hora, $P < 0,0001$] e PCR [6,3 (0-486) vs. 0,7 (0-404) mg/dL, $P < 0,0001$] foram significativamente maiores nos pacientes com pancreatite. As freqüências de leucopenia (48% vs. 8%, $P < 0,0001$), linfopenia (62% vs. 17%, $P < 0,0001$),

trombocitopenia (62% vs. 4%, $P<0,0001$) e os auto anticorpos anti-DNA de dupla hélice (82% vs. 36%, $P<0,0001$) também foram significativamente maiores em pacientes com pancreatite. As frequências dos seguintes tratamentos foram significativamente maiores nos pacientes com pancreatite comparadas com os pacientes sem pancreatite: pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa (68% vs. 9%, $P<0,0001$), ciclofosfamida endovenosa (36% vs. 5%, $P<0,0001$) e gamaglobulina endovenosa (32% vs. 2%, $P<0,0001$). As medianas da dose atual da prednisona em mg/dia [55 (15-60) vs. 11 (1-90) mg/dia, $P<0,0001$) e em mg/kg/dia [1,0 (0,2-2,0) vs. 0,2 (0,02- 10) mg/kg/dia, $P<0,0001$) foram significativamente maiores em pacientes com LESJ com pancreatite. Não foram observadas diferenças na dose cumulativa de prednisona, dose cumulativa da pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa e da dose total de glicocorticóides em ambos os grupos ($P>0,05$, Tabela 3).

Análise adicional do subgrupo de 22 pacientes lúpicos com pancreatite e 66 pacientes sem pancreatite (aleatoriamente selecionados dos 830 pacientes com LESJ) que apresentaram duração da doença semelhante [1 (0-10) vs. 1 (0 -10) anos, $P=0,434$] e após correção de Holm-Bonferroni para múltiplas comparações ($P<0,0025$), o primeiro grupo apresentou maior frequência de serosite (45% vs. 8%, $P<0,0001$) e nefrite (75% vs. 30%, $P<0,0001$) . A maior mediana da SLEDAI-2K [21 (0 -41) vs. 6 (0-35), $P<0,0001$] e uma maior dose atual de prednisona em mg/dia [55 (15-60) vs. 20 (3-60) mg/dia, $P<0,0001$) também foram observadas em pacientes com pancreatite. As frequências de pulsoterapia com metilprednisolona

endovenosa (68% vs. 14%, $P<0,0001$), drogas imunossupressoras (82% vs. 42%, $P=0,001$) e gamaglobulina endovenosa (32% vs. 3%, $P=0,001$) foram significativamente maiores em pacientes lúpicos com pancreatite.

Tabela 2 - Dados demográficos, manifestações clínicas e escores de atividade/dano da doença em 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio de pancreatite

Variáveis	Com pancreatite (n=22)	Sem pancreatite (n=830)	P
Dados demográfico			
Gênero feminino	20 (91)	712 (86)	0,756
Duração da doença, anos, n=844	0,6 (0-10)	4 (0-23)	<0,0001*
Idade atual, anos, n=849	15 (9-20)	17 (2-26)	0,085
Manifestações clínicas atuais			
Febre, n=846	14/20 (70)	46/826 (6)	<0,0001*
Perda de peso > 2 kg, n=823	10/20(50)	28/803 (3)	<0,0001*
Linfadenopatia, n=847	3/22 (14)	13/825 (2)	0,007
Hepatomegalia, n=848	8/22 (36)	18/826 (2)	<0,0001*
Esplenomegalia, n=848	4/22 (18)	6/826 (1)	<0,0001*
Envolvimento mucocutâneo, n=850	10/22 (45)	238/828 (29)	0,089
Rash Malar, n=847	7/22 (32)	717/825 (14)	0,031
Lúpus Discóide, n=848	2/21 (9)	12/827 (1)	0,044
Fotossensibilidade, n=850	5/22(23)	110/828 (13)	0,204
Úlcera mucosa, n=849	3/22(14)	34/827 (4)	0,066
Alopécia, n=849	6/22(27)	64/827 (8)	0,007
Vasculite, n=848	5/22(23)	57/826 (7)	0,018
Envolvimento musculoesquelético, n=850	5/22 (23)	54/828 (6)	0,014
Artrite, n=849	5/22(23)	48/827 (6)	0,009
Miosite, n=849	2/22(9)	7/827 (1)	0,021
Serosite, n=850	10/22 (45)	13/828 (2)	<0,0001*
Pleurite, n=848	9/22(41)	11/826 (1)	<0,0001*
Pericardite, n=848	5/22(23)	11/826 (1)	<0,0001*
Envolvimento neuropsiquiátrico, n=849	2/21 (9)	68/828 (8)	0,689
Sistema nervoso central, n=846	5/21 (24)	67/825 (8)	0,027
Sistema nervosa periférico, n=844	0/22 (0)	4/822 (1)	1,000
Nefrite, n=829	15/20 (75)	160/809 (20)	<0,0001*
Trombose autoimune atual (SAF), n=827	2/19 (10)	11/808 (1)	0,034
Síndrome de ativação macrófaga n=850	8/22 (36)	4/828 (0,5)	<0,0001*
Outros			
Hipertensão arterial, n=843	13/22 (59)	101/821 (12)	<0,0001*
Insuficiência renal aguda, n=841	8/21 (38)	28/820 (3)	<0,0001*
Insuficiência renal crônica, n=841	2/21 (9)	23/820 (3)	0,126
Morte, n=846	7/22 (32)	60/824 (7)	0,001
Escore de atividade / dano da doença atual			
SLEDAI-2K, n=754	21 (0-41)	2 (0-45)	<0,0001*
SLICC/ACR-DI, n=764	0 (0-3)	0 (0-9)	0,502

Os resultados foram apresentados em n (%) e mediana (intervalo). ACR = American College of Rheumatology; SAF = síndrome antifosfolípide; LESJ = lúpus eritematoso sistêmico juvenil; SLEDAI-2K = Índice de atividade da doença do lúpus eritematoso sistêmico 2000; SLICC/ACR-DI = Sistêmico Lupus International Collaborating Clinics / ACR- Damage Index. Valor de *P de acordo com a correção de Bonferroni para comparações múltiplas (P <0,0016)

Tabela 3 - Exames laboratoriais atuais e terapia medicamentosa de 852 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) de acordo com o primeiro episódio da pancreatite

Variáveis	Com pancreatite (n=22)	Sem pancreatite (n=830)	* P
Exames laboratoriais atual			
VHS (mm/1ª/hora), n=708	50 (7-120)	19 (1-135)	<0,0001*
PCR (mg/dL), n=551	6,3 (0-486)	0,7 (0-404)	<0,0001*
Anemia hemolítica autoimune, n=825	3/22 (14)	25/803 (3)	0,035
Leucopenia <4.000/mm ³ , n=791	10/21 (48)	61/770 (8)	<0,0001*
Linfopenia <1.500/mm ³ , n=791	13/21 (62)	134/770 (17)	<0,0001*
Trombocitopenia, <150.000/mm ³ , n=795	13/21 (62)	33/774 (4)	<0,0001*
C3, C4 and/or CH50 reduzidos, n=616	11/16 (69)	267/600 (44)	0,054
Anti-DNA dupla hélice, n=717	14/17 (82)	255/700 (36)	<0,0001*
Anti-inflamatório não esteroide, n=841	1/22 (4)	45/819 (5)	1,000
Glicocorticóide			
Prednisona, n=844	18/22 (82)	649/822 (79)	1,000
Dose atual, mg/dia, n=667	55 (15-60)	11 (1-90)	<0,0001*
mg/kg/dia, n=645	1,0 (0,2-2,0)	0,2 (0,02-10)	<0,0001*
Dose acumulativa, gm, n=711	15,02 (0,02-49,1)	19,34 (0,12-105,51)	0,170
Metilprednisolona endovenosa, n=839	15/22 (68)	72/817 (9)	<0,0001*
Dose acumulativa, n=474	3,0 (1,0-74,06)	9,0 (0,24-138,5)	0,095
Dose total de glicocorticóide, gm, n=690	15,8 (1,32-119,66)	26,24 (0,42-205,54)	0,100
Antimaláricos, n=840	15/22 (68)	552/818 (67)	1,000
Difosfato de cloroquina, n=816	6/22 (27)	129/794 (16)	0,237
Sulfato de hidroxycloquina, n=817	7/21 (33)	438/796 (55)	0,073
Agentes imunossupressores, n=844	18/22 (82)	493/822 (60)	0,039
Azatioprina, n=841	7/22 (32)	280/819 (34)	0,817
Ciclosporina, n=844	2/22 (9)	30/822 (4)	0,201
Metotrexato, n=843	1/22 (4)	69/821 (8)	1,000
Micofenolato mofetil, n=844	6/22 (27)	112/822 (14)	0,108
Ciclofosfamida, n=843	8/22 (36)	43/821 (5)	<0,0001*
Outros			
Imunoglobulina endovenosa, n=843	7/22 (32)	14/821 (2)	<0,0001*
Rituximabe, n=842	0/22 (0)	1/820 (0)	1,000

Os resultados foram apresentados em n (%) e mediana (intervalo), PCR = proteína C reativa; LESJ = lúpus eritematoso sistêmico juvenil; VHS = velocidade de hemossedimentação. Valor de *P de acordo com a correção de Bonferroni para múltiplas comparações (P <0,0016)

5. DISCUSSÃO

Este estudo multicêntrico demonstrou que a pancreatite no LESJ foi predominantemente uma complicação aguda e auto-limitada com rara recorrência ou cronicidade. A vantagem do presente estudo foi a inclusão de uma expressiva população que apresentava uma doença auto-imune rara. Este foi realizado em 10 centros selecionados de hospitais universitários, utilizando um protocolo padronizado para minimizar o viés. Além disso, a classificação do consenso do INSPPIRE permitiu uma definição mais precisa dos subtipos de pancreatite (11). Entretanto, a principal limitação deste estudo foi o desenho retrospectivo e possíveis dados faltantes.

O presente estudo ressaltou que a pancreatite foi uma manifestação rara do LESJ, com frequência similar à relatada em séries de casos anteriores (6,8,9). Mais importante ainda, a exclusão dos principais fatores relacionados à pancreatite, incluindo o uso de álcool, tabagismo e presença de cálculos biliares (3,11), reforçou a possibilidade de que o pâncreas seja de fato um órgão alvo do lúpus. Os mecanismos sugeridos para a pancreatite associada ao lúpus incluem vasculite, deposição de imunocomplexos, microtrombos e espessamento vascular da íntima e isquemia (3,8).

Além disso, alta mediana de pontuação da atividade da doença, e altas frequências de nefrite ativa, síndrome de ativação macrofágica e serosite observadas nestes pacientes, sugeriram que a pancreatite ocorre no cenário de uma inflamação global multissistêmica. Foi também evidenciado envolvimento renal grave em pacientes lúpicos com pancreatite (10,25).

A pancreatite tem sido descrita precocemente no curso de LESJ, com maior frequência nos primeiros dois anos de diagnóstico da doença (5,6,8), podendo ser observada na primeira manifestação do LESJ (8), como ocorreu em um terço dos pacientes deste estudo.

Um outro aspecto relevante observado neste estudo foi que a pancreatite lúpica grave ocorreu no contexto da atividade da doença multisistêmica, necessitando admissão em Unidades de Terapia Intensiva e com alta taxa de mortalidade. A frequência de mortalidade de pacientes com LESJ com pancreatite foi de 32% e esta foi similar a outros estudos publicados na literatura médica (25%-54%) (3,9). A mortalidade global destes pacientes com LESJ foi alta e não atribuída a complicações da pancreatite, pois a maioria dos pacientes falecidos apresentava sepse, como também relatado em outras populações com lúpus grave (26,27).

Um dos aspectos do presente estudo foi a ausência de associação da pancreatite aguda com trombose autoimune, também conhecida como SAF. Então possivelmente microtromboses no pâncreas não foram relevantes no presente estudo.

Curiosamente, 42% dos pacientes com LESJ com altos níveis de lipase sérica (7 vezes acima do limite superior) faleceram. De fato, um estudo sugeriu que esse exame poderia ser um preditor de gravidade da pancreatite pediátrica, com alta sensibilidade e valor preditivo negativo (28). Entretanto, outros estudos não evidenciaram esta associação entre altos níveis de lipase sérica e óbito (29).

Além disso, a IRA pode ser uma causa isolada de elevação da lipase sérica (30). Os altos níveis concomitantes de lipase e amilase com sintomas clínicos de pancreatite nos pacientes lúpicos com IRA sugeriram que a uremia não foi a principal causa de elevação da lipase.

Um aspecto interessante é que exames de imagem não são necessários para o diagnóstico de pancreatite, se os outros dois critérios estiverem presentes. Em populações pediátricas, a ultrassonografia abdominal é freqüentemente normal em pacientes com pancreatite e mais comumente utilizada em comparação com a TC, pois de fato a ultrassonografia abdominal não apresenta riscos de exposição à radiação (11). As imagens de TC e de ressonância magnética são exames precisos para o diagnóstico da pancreatite e também podem fornecer informações úteis para prever desfechos graves, como edema pancreático, necrose, coleções de líquido peripancreático e bolhas de gás adjacentes (31). A avaliação por imagem não foi realizada em 6 pacientes devido à indisponibilidade do exame no momento do diagnóstico da pancreatite. Mesmo sem as realizações dos exames de imagem, todos tinham diagnóstico de pancreatite confirmado por parâmetros clínicos e laboratoriais.

O uso de altas doses atuais de glicocorticóide parece indicar um marcador de gravidade da doença. O fato que 73% dos pacientes tratados com pulsoterapia de metilprednisolona endovenosa sobreviveram, sugeriu que esse fármaco pode, de fato, contribuir para o prognóstico favorável, como relatado anteriormente em pacientes com LESJ e LES em adulto

(3,5,7,8). Além disso, o manejo precoce da pancreatite incluía hidratação endovenosa, analgésicos, suporte nutricional, imunoglobulina endovenosa e terapia imunossupressora (11,15).

Assim sendo, este foi o primeiro estudo que avaliou a pancreatite no LESJ de acordo com as definições padronizadas pelo INSPPIRE. Houve uma predominância do subtipo agudo e associação com atividade da doença, gravidade e uso de glicocorticóides.

Futuros estudos multicêntricos, internacionais e prospectivos (como coorte de inepção) serão necessários para avaliar pancreatite em uma expressiva população de LESJ, incluindo avaliação sistemática da etiopatogenia (como fatores genéticos, ambientais e imunológicos).

6. CONCLUSÕES

1. A pancreatite foi raramente evidenciada nos pacientes com LESJ. O subtipo agudo de pancreatite foi o mais encontrado.
2. Pancreatite foi uma manifestação grave da doença e associada com atividade do LESJ e uso de glicocorticoide.

7. REFERÊNCIAS

1. Silva CA, Aikawa NE, Pereira RM, Campos LM. Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:301-13.
2. Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:907-10.
3. Wang CH, Yao TC, Huang YL, et al. Acute pancreatitis in pediatric and adult-onset systemic lupus erythematosus: a comparison and review of the literature. *Lupus* 2011;20:443-52.
4. Neshier G, Breuer GS, Temprano K, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:260-7.
5. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, et al. Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol* 2004;31:707-12.
6. Breuer GS, Baer A, Dahan D, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Autoimmun Rev* 2006;5:314-8.
7. Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. *Clin Rheumatol* 2004;23:147-51.
8. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, et al. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus* 2010;19:1654-8.
9. Limwattana S, Dissaneewate P, Kritsaneepaiboon S, et al. Systemic lupus erythematosus-related pancreatitis in children. *Clin Rheumatol* 2013;32:913-8.
10. Perrin L, Giurgea I, Baudet-Bonneville V, et al. Acute pancreatitis in paediatric systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr* 2006;95:121-4.
11. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261-5.

- 12.Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- 13.Silva CA, Avcin T, Brunner HI: Taxonomy for systemic lupus erythematosus with onset before adulthood. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012;64:1787-93.
- 14.Banks PA, Bollen TL, Derveniz C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
- 15.Abu-El-Haija M, Lin TK, Palermo J. Update to the management of pediatric acute pancreatitis: highlighting areas in need of research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:689-93.
- 16.American College of Rheumatology Ad Hoc committee on neuropsychiatric Lupus Syndromes: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608
- 17.Avcin T, Cimaz R, Rozman B: The Ped-APS Registry: the antiphospholipid syndrome in childhood. *Lupus* 2009;18:894-9
- 18.National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- 19.Chan JC, Williams DM, Roth KS: Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002;23:47-60.
- 20.Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al: Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International* 2007;71:1028-35.
- 21.National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- 22.Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on

- Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH. *Thromb Haemost* 1995;74:1185-90.
- 23.Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
- 24.Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al: The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
- 25.Azevedo AB, Brito FA, Santos FP, et al. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis : report of two cases. *Rev Bras Reumatol* 2003;43:194-8.
- 26.Faco MM, Leone C, Campos LM, Febrônio MV, Marques HH, Silva CA. Risk factors associated with the death of patients hospitalized for juvenile systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:993-1002.
- 27.Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2013;15:218.
- 28.Coffey MJ, Nightingale S, Ooi CY. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:602-8.
- 29.Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnick D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999;44:542-4.
- 30.Frank B1, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? A case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999 ;94:463-9.
- 31.Lautz TB, Turkel G, Radhakrishnan J, et al. Utility of the computed tomography severity index (Balthazar score) in children with acute pancreatitis. *J Pediatr Surg* 2012;47:1185-91.