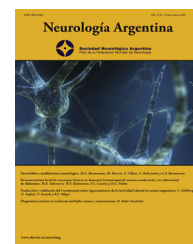




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico juvenil: estudio observacional



Presley Gruezo-Realpe^{a,*}, Carlos Rodríguez-Alarcón^a, Danny Japón-Cueva^a,
Linker Viñan-Paucar^a, Wilton Cueva-Espinoza^b, Josué Layedra-Luna^c
y Javier Tomalá Haz^d

^a Grupo de Investigación de Neurociencias, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

^b Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

^c Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador

^d Servicio de Reumatología, Hospital del niño «Dr. Francisco Icaza Bustamante», Guayaquil, Ecuador

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de mayo de 2024

Aceptado el 6 de enero de 2025

On-line el 8 de febrero de 2025

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico juvenil
Manifestaciones neuropsiquiátricas
Prevalencia
Complicaciones
Autoinmune

R E S U M E N

Introducción: El lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil (LESj) es una enfermedad inflamatoria multisistémica, con un compromiso de manifestaciones neuropsiquiátricas (NPSLE) que oscila entre el 37 y el 95%.

Objetivo: Describir las manifestaciones neuropsiquiátricas del LESj y los factores asociados a su presentación.

Métodos: Estudio observacional, transversal, retrospectivo de casos y controles, en los pacientes con diagnóstico de LESj mediante los criterios de SLICC 2012 y del American College of Rheumatology (ACR) atendidos entre los años 2018 y 2023 en un hospital pediátrico de referencia.

Resultados: Se incluyó a 48 pacientes con LESj, de los cuales 28 (58,3%) presentaron lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NPSLE) y 20 (41,7%) fueron controles. La media de edad fue similar en ambos grupos ($10,8 \pm 2,96$ años) y predominó el sexo femenino (78,6%). Los síntomas cutáneos fueron comunes en el grupo con NPSLE (75%). La fiebre fue más frecuente en los controles ($p = 0,03$), mientras que la serositis afectó al 75% de los pacientes con NPSLE ($p = 0,006$). La leucopenia se observó en el 32,1% de los pacientes con NPSLE ($p = 0,02$), y los anticuerpos anti-P ribosomales estuvieron presentes en el 71,4% de este grupo, mostrando una asociación significativa ($p < 0,001$). Las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes fueron cefalea (46,4%) y convulsiones (17,9%). La mayoría de los pacientes en ambos grupos tuvieron ANA positivo (92,9% en NPSLE y 95% en controles). El tratamiento se centró en hidroxicloroquina (96,4%) y otros inmunosupresores como la ciclofosfamida (50%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: presleygruezorealpe@gmail.com (P. Gruezo-Realpe).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2025.01.001>

1853-0028/© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Conclusiones: Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LESj plantean desafíos debido a su diversidad y falta de consenso sobre su asociación causal. La predominancia femenina es notable, con la cefalea como síntoma principal, pero se necesitan clasificaciones más específicas para comprender mejor su relación con la enfermedad.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Neuropsychiatric manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus: an observational study

A B S T R A C T

Keywords:

Juvenile systemic lupus erythematosus
Neuropsychiatric manifestations
Prevalence
Complications
Autoimmune

Introduction: Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE) is a multisystem inflammatory disease, with involvement of neuropsychiatric manifestations (NPSLE) ranging from 37 to 95%.

Objective: To describe the neuropsychiatric manifestations of JLE and the factors associated with its presentation.

Methods: Observational, cross-sectional, retrospective, case-control, retrospective study of patients with a diagnosis of JSLE by SLICC 2012 and American College of Rheumatology (ACR) criteria seen between 2018 to 2023 in a pediatric referral hospital.

Results: Forty-eight patients with JESL were included, of which 28 (58.3%) presented with NPSLE and 20 (41.7%) were controls. Mean age was similar in both groups (10.8 ± 2.96 years) and female sex predominated (78.6%). Skin symptoms were common in the NPSLE group (75%). Fever was more frequent in controls ($P=.03$), while serositis affected 75% of patients with NPSLE ($P=.006$). Leukopenia was observed in 32.1% of patients with NPSLE ($P=.02$), and anti-P ribosomal antibodies were present in 71.4% of this group, showing a significant association ($P<.001$). The most common neuropsychiatric manifestations were headache (46.4%) and seizures (17.9%). Most patients in both groups had positive ANA (92.9% in NPSLE and 95% in controls). Treatment focused on hydroxychloroquine (96.4%) and other immunosuppressants such as cyclophosphamide (50%).

Conclusions: Neuropsychiatric manifestations in JSLE pose challenges due to their diversity and lack of consensus on their causal association. Female predominance is notable, with headache as the main symptom, but more specific classifications are needed to better understand their relationship with the disease.

© 2025 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil (LESj) es una enfermedad inflamatoria multisistémica, compleja, crónica y de carácter inmunológico que se desarrolla en las personas menores a los 18 años¹⁻³. La prevalencia del lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NPSLE), que se define como una amplia gama de síndromes neurológicos y psiquiátricos asociados con el LESj, varía entre el 37 y el 95%, debido a la diversidad de factores involucrados. Esta condición es aún más probable en el LESj, donde entre el 22 y el 95% de los pacientes desarrollan manifestaciones neuropsiquiátricas (NP)⁴⁻⁷. Adicionalmente, existe un predominio femenino en todas las nacionalidades; al igual que una mayor incidencia en la raza negra a nivel global⁸. En cuanto a su fisiopatología, el daño tisular ocurre por autoanticuerpos

patógenos e inmunocomplejos⁹⁻¹¹. Pocos pacientes presentan formas genéticas «puras» inducidas por mutaciones individuales de genes, puesto que intervienen diversos mecanismos de disregulación^{6,12,13}. Entonces, engloba un sistema de factores predisponentes y factores desencadenantes^{1,14,15}. Las manifestaciones neuropsiquiátricas se dividen en centrales y periféricas, y su fisiopatología se atribuye a la vasculitis y a un exceso de autoanticuerpos antiribosomales P, antineuronales y antifosfolípidos¹⁶⁻¹⁹. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran: la cefalea, las convulsiones, el infarto cerebral, la disfunción cognitiva y los trastornos desmielinizantes, con una variedad de hallazgos en las neuroimágenes^{2,6,20-25}. Para estimar la prevalencia, los síntomas deben tener una relación causal con la enfermedad, caso contrario se ven atribuidos a otro proceso patológico externo al NPSLE⁶⁻²⁸. El objetivo de este estudio es esta-

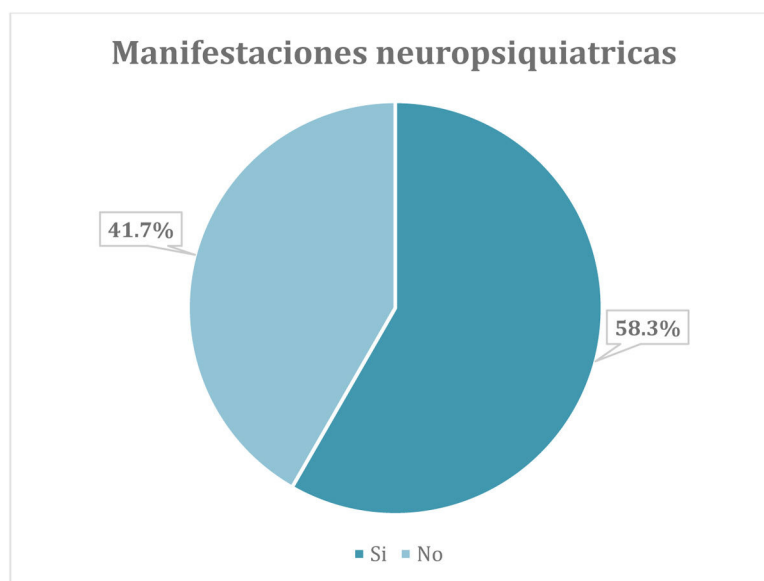


Figura 1 – Manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con LESj.

blecer las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES en los pacientes pediátricos. Además, evaluar la relación de las características clínica demográficas y clínicas con la presencia del NPSLE.

Materiales y métodos

Es un estudio retrospectivo, transversal, de casos y controles, realizado en un hospital de especialidades de referencia pediátrica a nivel nacional, en la ciudad de Guayaquil en Ecuador. El periodo en el que se recopiló la información fue de 5 años, desde enero del 2018 a diciembre del 2023. Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron el diagnóstico de LES de inicio juvenil por SLICC 2012 y los criterios del American College of Rheumatology (ACR).

Población de estudio

Los casos correspondieron a pacientes con diagnóstico de LESj que presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas. Para establecer una relación causal entre los síntomas neurológicos y el NPSLE, se utilizaron los criterios del ACR para clasificar las manifestaciones neuropsiquiátricas. También se realizaron exámenes complementarios para descartar diagnósticos diferenciales, incluyendo biometría hemática, marcadores serológicos, y niveles de anticuerpos y complementos (C3-C4). Se confirmó la normalidad del líquido cefalorraquídeo mediante punciones lumbares, las cuales se llevaron a cabo para descartar neuroinfecciones. Asimismo, se realizaron estudios de electroencefalografía y neuroimágenes, como tomografía y resonancia magnética. El grupo control incluyó a los pacientes con diagnóstico de LESj sin manifestaciones neuropsiquiátricas durante el mismo periodo de tiempo. Los controles fueron seleccionados mediante un muestreo no probabilístico de las historias clínicas completas. Las varia-

bles estudiadas incluyeron características sociodemográficas, resultados de exámenes de laboratorio y de neuroimagen.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS® versión 26.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para la estadística descriptiva, las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar, mientras que las variables cualitativas categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de muestras independientes para comparar variables continuas. En el caso de datos con distribución no normal, se aplicaron la prueba de Mann-Whitney y la prueba de Chi-cuadrado. Se estableció un nivel de significancia de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la población

En el presente estudio se incluyó a 48 pacientes que fueron diagnosticados con LESj mediante los criterios de SLICC 2012 y los del ACR en el periodo de estudio. En base a las definiciones del NPSLE, se estableció 28 (58,3%) casos y 20 (41,7%) controles (fig. 1). La edad media fue similar en ambos grupos ($10,8 \pm 2,96$ y $10,7 \pm 2,58$ años), sin asociación significativa ($p = 0,70$). En su mayoría eran del sexo femenino, 22 (78,6%) y 14 (70%), respectivamente, tampoco se encontró una asociación estadística. El mayor porcentaje de pacientes procedía de zonas urbanas, representando el 78,6% del grupo de casos. En cuanto a la etnia más común fue la mestiza (53,6 y 60%, respectivamente), sin diferencias estadísticas ($p = 0,67$). Se estudiaron los hallazgos clínicos de los pacientes con LESj en ambos grupos, en relación con las manifestaciones en otros órganos y sistemas.

Tabla 1 – Características de los pacientes con LESj

Características	Pacientes con NPSLE 28 (58,3)	Pacientes sin NPSLE 20 (41,7)	Valor de p
Edad, años (media y DE)	10,8 ± 2,96	10,7 ± 2,58	0,70
Sexo (%), femenino	22 (78,6)	14 (70)	0,51
Procedencia, (%)			
Zona rural	6 (21,4)	7 (35)	0,30
Zona urbana	22 (78,6)	13 (65)	0,45
Etnia, (%)			
Mestizo	15 (53,6)	12 (60)	0,67
Mulato	12 (42,9)	7 (35)	0,59
Afrodescendiente	1 (3,6)	1 (5)	0,83
Hallazgos clínicos, (%)			
Fiebre	0 (0)	3 (15)	0,03*
Hipertensión arterial	2 (7,1)	0 (0)	0,22
Manifestaciones cutáneas	21 (75)	11 (55)	0,14
Eritema malar	4 (14,3)	3 (15)	0,94
Fotosensibilidad	13 (46,4)	6 (30)	0,25
Vasculitis cutánea	3 (10,7)	0 (0)	0,13
Alopecia	9 (32,1)	4 (20)	0,35
Serositis	21 (75)	7 (35)	0,006*
Derrame pericárdico	1 (3,6)	0 (0)	0,39
Derrame pleural	10 (35,7)	5 (25)	0,43
Afectación articular	2 (7,1)	1 (5)	0,76
Manifestaciones hematológicas	22 (78,6)	13 (65)	0,29
Anemia hemolítica autoinmune	3 (10,7)	3 (15)	0,65
Purpura trombocitopénica idiopática	3 (10,7)	1 (5)	0,48
Leucopenia	9 (32,1)	1 (5)	0,02*
Nefritis lúpica	13 (46,4)	10 (50)	0,80
Complicaciones, (%)			
Infecciones oportunistas	23 (82,1)	14 (70)	0,33
Laboratorio, (%)			
Anticuerpo antinuclear positivo	26 (92,9)	19 (95)	0,78
C3 y C4 disminuidos	18 (64,3)	10 (50)	0,33
Factor reumatoideo	3 (10,7)	5 (25)	0,20
Anti-Smith positivo	12 (42,9)	5 (25)	0,21
AntiP-ribosomales positivo	20 (71,4)	2 (10)	0,001**
Hallazgos en neuroimagen, (%)			
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1 (3,6)	0 (0)	0,22
Infarto cerebral	1 (3,6)	0 (0)	0,39
Escala SLEDAI al momento de la manifestación neurológica, (media y DE)	5,9 ± 4,69	4,4 ± 3,54	0,23
Ingresos hospitalarios, (media y DE)	4,5 ± 3,21	4,2 ± 2,25	0,98

DE: desviación estándar; LESj: lupus eritematoso sistémico de inicio juvenil; NPSLE: lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.

El valor de p es significativo a nivel: * < 0,05 y ** < 0,001.

Entre los síntomas constitucionales, se encontró que la fiebre fue significativamente más frecuente ($p=0,03$) en los pacientes sin NPSLE, presentándose en 3 casos (15%). En cuanto a las manifestaciones cutáneas, presentes en el 75% de los pacientes con NPSLE y el 55% de los controles, no se encontró una relación significativa global. Sin embargo, en el grupo con NPSLE predominaron síntomas como eritema malar (14,3%), fotosensibilidad (46,4%) y alopecia (32,1%). La serositis mostró una asociación significativa ($p=0,006$), afectando al 75% de los pacientes con NPSLE. Además, el derrame pleural y la afectación articular fueron más frecuentes en este grupo. Las manifestaciones hematológicas fueron más frecuentes en los pacientes con NPSLE, afectando al 78,6% frente al grupo control. Se encontró una asociación significativa con la leucopenia, presente en el 32,1% de los casos ($p=0,02$). Aunque la

nefritis lúpica fue ligeramente más común en el grupo control (50 vs. 46,4%), no fue significativo. En los pacientes con LESj, las infecciones oportunistas fueron las complicaciones más comunes, especialmente en aquellos con NPSLE (82,1%), aunque sin diferencia significativa ($p=0,33$). Los anticuerpos ANA fueron positivos en la mayoría de ambos grupos (92,9 vs. 95%), sin asociación estadística relevante. La hipocomplementemia fue más frecuente en los pacientes con NPSLE (64,3 vs. 50%), aunque sin diferencias significativas ($p=0,33$). En cambio, el anticuerpo antirribosomal mostró una asociación significativa ($p<0,001$), presente en el 71,4% de los pacientes con NPSLE. No se observaron diferencias significativas en los hallazgos de neuroimagen, la escala SLEDAI al momento de la presentación de las manifestaciones neuropsiquiátricas, ni en los ingresos hospitalarios (tabla 1).

Tabla 2 – Manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con NPSLE (n = 28)

Manifestaciones	Fr	(%)
Síntomas sensoriales		
Cefalea	13	46,4%
Alucinaciones	2	7,14%
Hipoacusia sensorial	2	7,14%
Confusión	2	7,14%
Fonofobia	1	3,6%
Fotofobia	1	3,6%
Perturbación de la actividad y atención	1	2,10%
Polineuropatía periférica	1	2,10%
Migraña	2	7,14%
Síntomas motores		
Hemiparesia	1	3,6%
Hemiplejias	1	3,6%
Convulsiones	5	17,9%
Afasia	1	3,6%
Alalia	1	3,6%
Asterixis	1	3,6%
Síntomas conductuales		
Ansiedad	7	25%
Depresión	7	25%
Esquizofrenia	1	3,6%
Trastornos de la conducta	1	3,6%
Epilepsia	2	7,14%
Neuritis óptica	1	3,6%

Fr: frecuencia; LESj: lupus eritematoso sistémico juvenil; NPSLE: lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico.

Manifestaciones neuropsiquiátricas

Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas, la cefalea fue la más común dentro de los síntomas sensoriales, presentándose en el 46,4% de los casos. En cuanto a los síntomas motores, las convulsiones fueron predominantes con un 17,9%. En los síntomas conductuales, la ansiedad y la depresión mostraron una prevalencia similar, ambas con un 25% (tabla 2).

Terapéutica

El tratamiento de los pacientes con LESj incluyó fármacos modificadores de la enfermedad, como la hidroxiquina en 27 casos (96,4%), e inmunosupresores, destacando la ciclofosfamida en 14 pacientes (50%) y el micofenolato de mofetilo en 12 (42,8%) (tabla 3).

Discusión

En Ecuador y en toda América Latina, existen pocos estudios sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del LESj. Este vacío de investigación se debe a la variedad y poca especificidad de las presentaciones clínicas de este tipo de manifestaciones, lo que representa un desafío significativo. Esta situación motivó el desarrollo de la presente investigación, cuyo objetivo fue describir las manifestaciones neuropsiquiátricas en esta población. Se identificó NPSLE en 28 de los 48 (58,3%) pacientes con LESj. Este porcentaje es simi-

Tabla 3 – Tratamiento administrado en los pacientes con NPSLE (n = 28)

Medicamentos	Fr	(%)
Hidroxiquina	27	96,4
Ciclofosfamida	14	50
Micofenolato de mofetilo	12	42,8
Azatioprina	9	32,1
Rituximab	4	14,3
Metotrexato	2	7,1
Etanercept	1	3,6
Tocilizumab	1	3,6
Infliximab	1	3,6

Fr: frecuencia; LESj: lupus eritematoso sistémico juvenil; NPSLE: lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico.

lar al encontrado en el estudio de Natoli et al.²⁵, donde el 60,5% de los pacientes las desarrollaron. Un resultado menor fue el que identificó Khajezadeh et al.²⁶, en una población en Irán de 146 pacientes con LESj, el 28% reportaron síntomas neuropsiquiátricos. El estudio de Kisaarslan et al.¹⁵ destaca una cifra aún menor de manifestaciones NP, que es el 13,5%, en 1.107 pacientes, lo que se puede interpretar según el tamaño de la muestra a diferencia de nuestro estudio y de los que se han expuesto^{10,11}.

Este estudio de casos y controles evaluó las características demográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con LESj según la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas. En ambos grupos predominó el sexo femenino, con una edad promedio de 10,8 años (DE: 2,96) en los pacientes con NPSLE, de los cuales el 78,6% provenía de zonas rurales. La etnia mestiza fue la más frecuente (56,3%), sin diferencias significativas. Un estudio similar de Giani et al.²¹ en Reino Unido mostró una relación de 5,4:1 entre mujeres y varones, reforzando el predominio femenino como un factor clave en el desarrollo de la enfermedad, lo cual ha sido respaldado por otros estudios. La media de edad en su investigación fue de 12,2 años, comparable a la de nuestra población. Por otro lado, la etnia que se reportó con mayor frecuencia fue blanco caucásico, lo que difiere con nuestros resultados, lo cual se explica debido al país donde se realizó la investigación. Otro estudio que refuerza la tendencia de la predominancia del sexo femenino es el de Yu et al.¹³, donde describe que el 85% de los pacientes eran mujeres. Esto implica una relación de mujeres y varones de 5,5:1. Entre los hallazgos clínicos, la fiebre fue más frecuente en el grupo control, mientras que la serositis predominó en los casos. En cuanto a los resultados de laboratorio, la leucopenia se presentó con mayor frecuencia en el grupo de casos, al igual que una elevada positividad de los anticuerpos anti-P ribosomales. Diversos estudios han descrito a la leucopenia como indicador de una mayor actividad de la enfermedad, además de considerarse un efecto secundario de la terapia inmunosupresora utilizada en estos pacientes^{14,19,21}. La fiebre y la serositis, aunque son síntomas sistémicos, no son específicos de la afectación neuropsiquiátrica. En esta población, se emplearon varios fármacos inmunosupresores, como la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo y la azatioprina. Papachristos et al.²⁹ reportaron que las terapias biológicas son ampliamente utilizadas en pacientes con NPSLE, debido a la

asociación entre una enfermedad más grave, con un mayor número de complicaciones.

El síntoma neuropsiquiátrico más frecuente fue la cefalea con un 46,4%; seguido de síntomas conductuales como la ansiedad y la depresión, ambas con un 25%. En distintos estudios coinciden que la cefalea es la principal manifestación neuropsiquiátrica en el LESj, presentándose entre un 30 y un 80% de los casos^{5,15,25,26}. Aunque no existen criterios definidos actual, sobre la cefalea en este contexto, se reconoce las implicaciones fisiopatológicas en el estado inflamatorio mediado por los anticuerpos²⁷. Además, las convulsiones han tenido una alta prevalencia dentro de estas manifestaciones que oscila entre el 9,5 y el 25%, y se ha descrito que se asocian a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y síndrome antifosfolípido¹⁸⁻²⁰.

Las limitaciones de este estudio se derivan de su diseño, la metodología de recopilación de datos y la cantidad de información disponible. La naturaleza retrospectiva dificulta un seguimiento adecuado de los pacientes diagnosticados con LESj, lo que introduce subjetividad en los registros médicos. Además, en las historias clínicas de los pacientes pediátricos, que se obtienen de manera indirecta, pueden omitirse síntomas debido a la falta de herramientas de comunicación adecuadas y a la dificultad del examinador para identificarlos, especialmente aquellos relacionados con el comportamiento y la cognición. Otra limitación importante es que, al tratarse de una población reducida, no se contó con un número suficiente de eventos para estimar las medidas de efecto requeridas. Por lo tanto, los resultados de esta investigación deben interpretarse en el contexto de estas limitaciones.

No obstante, una de las fortalezas de este estudio es que proporciona datos actualizados sobre las manifestaciones neuropsiquiátricas del LESj en nuestra región, una información que hasta ahora era escasa. Además, destaca la necesidad de realizar estudios multicéntricos futuros que permitan un seguimiento más detallado de estos pacientes.

Conclusión

Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LESj representan un desafío debido a la poca especificidad y a la diversidad de presentaciones clínicas de los síntomas. A pesar de ser una enfermedad ampliamente estudiada, no se ha llegado a un consenso claro para encontrar la asociación causal con estas manifestaciones. Esta falta de claridad limita las investigaciones, cuyos resultados principales suelen ser demográficos, como la predominancia al sexo femenino. La cefalea es el síntoma más comúnmente descrito en el LESj, sin embargo, es necesaria una clasificación más precisa de las manifestaciones neuropsiquiátricas. Además, se requieren estrategias de seguimiento más adecuadas para obtener datos más exactos sobre las posibles asociaciones causales entre estas manifestaciones y la enfermedad.

Financiación

Los autores no recibimos ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Mostafa SY, Emam HM, Elsayed YAE, Rashed SS. Neurological manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Int J Child Neuropsychiatry*. 2018;18:2.
- Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:564-71.
- Kulkarni R, Singh R, Gohatre H, Ahmed S, Sangai P, Ambike D. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. *Arch Med Health Sci*. 2023;11:145-7.
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology, and treatment options. *Clin Immunol*. 2019;209:108274.
- Santos FPST, Nascimento BR, Calderaro DC, Ferreira GA, Correa H. Neuropsychiatric syndromes in childhood-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:206-14.
- Costa-Reis P, Nativ S, Isgro J, Rodrigues T, Yildirim-Toruner C, Starr A, et al. Major infections in a cohort of 120 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2013;149:442-9.
- Nikolaidou A, Beis I, Dragoumi P, Zafeiriou D. Neuropsychiatric manifestations associated with juvenile systemic lupus erythematosus: An overview focusing on early diagnosis. *Brain Dev*. 2024;46:125-34.
- Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: A comparison between juvenile and adult onset. *Reumatol Clin*. 2018;14:160-3.
- Muscal E, Brey RL. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28:61-73.
- Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and outcome of neuropsychiatric events in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:183-90.
- Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology, and treatment options. *Clin Immunol*. 2019;209:108274.
- Lim SC, Yusof YLM, Johari B, Kadir RFA, Tang SP. Neuropsychiatric lupus in Malaysian children: Clinical characteristics, imaging features, and 12-month outcomes. *Turk J Pediatr*. 2021;63:743-50.
- Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: A 20-year study. *Lupus*. 2006;15:651-7.
- Silva CA. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Early disease manifestations that the paediatrician must know. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:907-10.
- Kısaarslan AP, Çiçek SÖ, Batu ED, Şahin S, Gürgöze MK, Çetinkaya SB, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter study. *Joint Bone Spine*. 2023;90:105559.
- Gormezano NW, Silva CA, Sampaio V, Sallum AM, Aikawa NE, Marini R, et al. Analysis of cerebrospinal fluid in juvenile systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1594-602.

17. Lim LS, Pullenayegum E, Feldman BM, Silverman ED. Pediatric systemic lupus erythematosus: A challenging and clinically heterogeneous disease. *J Rheumatol*. 2013;40:1815–24.
18. Levy DM, Peschken CA, Tucker LB, Chedeville G, Huber AM, Pope JE, et al. Influence of ethnicity on childhood-onset systemic lupus erythematosus: Results from a multiethnic multicenter Canadian cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1719–27.
19. Brunner HI, Gladman DD, Silverman ED. Pediatric SLE - Towards a comprehensive management approach. *Nat Rev Rheumatol*. 2008;4:97–108.
20. Benseler SM, Silverman ED. Review: Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:564–71.
21. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus*. 2021;30:1955–65.
22. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vilchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102780.
23. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1945–61.
24. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editores. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology, 2-Volume Set*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 2400.
25. Natoli V, Charras A, Hahn G, Hedrich CM. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE). *Mol Cell Pediatr*. 2023;10:5, <http://dx.doi.org/10.1186/s40348-023-00161-7>.
26. Khajezadeh MA, Zamani G, Moazzami B, Nagahi Z, Mousavi-Torshizi M, Ziaee V. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Neurol Res Int*. 2018;2018:2548142, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/2548142>.
27. Lim LS, Pullenayegum E, Feldman BM, Silverman ED. Pediatric systemic lupus erythematosus: A challenging and clinically heterogeneous disease. *J Rheumatol*. 2013;40:1815–24.
28. Cabral M, Escobar C, Conde M, Ramos M, Melo Gomes JA. Juvenile systemic lupus erythematosus in Portugal: clinical and immunological patterns of disease.
29. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, et al. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51:49–71.