

11233
2e,
11



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIATRICAS

T E S I S

Que para obtener el Titulo en la Especialidad de
NEUROLOGIA

presenta

DR. EDUARDO ENRIQUE USTA AGAMEZ



IMSS

México, D. F.

Hospital de Especialidades
Centro Médico "La Raza"
I. M. S. S.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. INTRODUCCION.	1
2. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	3
3. MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIATRICAS	6
4. DEFINICION DE CONCEPTOS	11
5. MANIFESTACIONES ENCEFALICAS	13
5.1 ALTERACIONES PSIQUIATRICAS.	13
5.2 CRISIS CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS	14
5.3 CEFALEAS.	16
5.4 PSEUDOTUMOR CEREBRAL.	17
5.5 MENINGITIS ASEPTICA	18
5.6 SIGNOS DEFICITARIOS	19
5.7 MOVIMIENTOS ANORMALES	20
5.8 DISAUTONOMIAS	21
6. MANIFESTACIONES MEDULARES	22
7. NEUROPATIAS PERIFERICAS	24
8. MANIFESTACIONES MUSCULARES.	26

9.	CORRELACION CLINOCOPATOLOGICA	28
10.	DIAGNOSTICO	35
10.1	LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (LCR).	36
10.2	ELETRONECEFOLOGRAMA (EEG)	39
10.3	GAMAGRAMA CEREBRAL (GGC).	39
10.4	ANGIOGRAFIA CEREBRAL.	40
10.5	TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE CRANEO.	41
10.6	OTROS ESTUDIOS.	41
11.	COMO EMPLEAR LOS RECURSOS EN EL DIAGNOS- TICO	42
11.1	MAYORES	43
11.1.1	Neurológicos.	43
11.1.2	Psiquiátricos	43
11.2	MENORES	44
11.2.1	Neurológicos.	44
11.2.2	Psiquiátricos	44
12.	TRATAMIENTO	45
13.	PRONOSTICO.	51
14.	ATAXIA SENSITIVA Y POLINEUROPATIA	53
15.	CONCLUSIONES.	56
	BIBLIOGRAFIA.	59

DEDICATORIA

A MARTA
Naturalmente

AGRADECIMIENTO

A Doctor Noé S. Barroso R. Neurólogo, M.J.S. Profesor Titular.

A Doctor Juan Martínez Mata. Neurólogo.

A Doctor Carlos Martínez Villar. Neurólogo.

A Doctora Alicia Hernández Field. Neurólogo.

A Doctor Nicolás Saucedo Rodríguez. Neurólogo.

A Doctor Rodolfo Farfás García. Neurólogo

A Doctor Juan José Abreu Marín. Neurólogo.

A Doctora Magdalena Becerra Lomeli. Neurólogo.

Sinceramente a mis compañeros de residencia.

A Doctor René Rodríguez Kú.

A Doctor René Moreno Navarro.

A Doctor Raymundo Fernández Vargas.

A Doctora Irma Ortuño Bravo.

A Doctor Julio C. Villalobos C.

1. INTRODUCCION

Desde la primera descripción del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) publicada en 1872 por Moris Kaposi, se conoce la afección al sistema nervioso por la enfermedad; y a través de poco más de una centuria se han llevado a cabo múltiples estudios y publicaciones al respecto, la mayoría de las cuales hacen énfasis en la importancia del compromiso neurológico en el curso y pronóstico de la misma, a pesar de lo cual el manejo de estos pacientes ha permanecido casi exclusivamente en manos de los reumatólogos.

La frecuencia considerable y la variedad de las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, hace necesario que el Neurólogo entre a formar parte activa en el manejo de los pacientes portadores de la enfermedad, máxime cuando el compromiso neurológico puede ser la primera y en ocasiones la única manifestación del LES.

Basada en este marco conceptual y con el propósito de facilitar el estudio y entendimiento de la afección, me dediqué a elaborar la presente revisión, la cual espero sea de utilidad.

2. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Breve reseña: El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad diseminada de causa desconocida y carácter multiforme.

Es una enfermedad que afecta predominantemente a las mujeres con una relación de nueve a uno, se ha descrito en individuos de dos a 97 años pero existe mayor incidencia entre la segunda y la quinta década de la vida ^{34, 35, 52, 78, 105, 118.} Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y aunque puede ser fulminante, por lo general evoluciona en forma crónica con períodos de exacerbación y remisión.

Las causas desencadenadas del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) continúan siendo un enigma, la interrelación de factores inmunológicos, virales, genéticos y ambientales pueden explicar algunos de sus fenómenos ^{91, 116.}

Es cada vez más convincente que complejos antígeno-anticuerpo con la interacción del sistema del complemento, desempeñan un papel importante en la producción de las lesiones.

Las manifestaciones clínicas del LES, no tienen un patrón característico, puede iniciarse en forma aguda con lesiones uni o multisistémicas en ocasiones con factor precipitante.

La enfermedad puede producir afecciones muco-cutáneas, músculo-articulares, hematológicas, cardio-pulmonares, renales, gastro-intestinales, y neuro-psiquiátricas ¹, 34, 35, 38, 59, 74, 118.

No existe ningún examen de laboratorio o gabinete totalmente específico, sólo la interpretación concienzuda de varios de ellos contribuyen al diagnóstico ¹, 2, 34, 52, 57, 59, 62, 74, 100, 106, 118.

Recientemente se han revisado los criterios establecidos para la clasificación de pacientes por la American Rheumatism Association (ARA), los cuales son utilizados algunas veces como auxiliares de diagnósticos ¹⁰⁶.

No existe tratamiento específico para el LES. Sin embargo, la experiencia indica que la terapéutica adecuada suprime las exacerbaciones y prolonga la vida 3, 34, 38, 81, 100, 188. Los corticosteroides continúan siendo la piedra angular en el tratamiento.

3. MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIATRICAS

Se considera que Moriz Kaposi (1872) ⁶¹ fué el primero en describir el carácter sistémico del Lupus Eritematoso (LES), y también el primero en describir manifestaciones neurológicas del tipo estupor y coma. En 1903 William Osler ⁸⁶ describió síntomas que incluyeron delirio, afasia y hemiplejía y postuló que esos síntomas podían deberse a cambios vasculares en el cerebro, posteriormente Abel y Cols ¹, Adelman ², Al-Husaini ⁴, Andrianakos ⁷, Bennet ¹⁵, Feinglas ³⁸, Glaser ⁴⁵, Hardie ⁴⁸, Johnson y Richardson ⁵⁹, Kael ⁶⁰, Masson ⁷⁴, Morillas ⁸¹, Silber ¹⁰² y Yancey ¹¹⁸, entre otros han estudiado y descrito las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES.

En principio se pensaba que estas manifestaciones eran poco comunes, pero una serie de eventos entre ellos la descripción de las células LE por Hargrave en 1948 ⁴⁹, han permitido el diagnóstico de las formas oligosintomáticas de la enfermedad, facilitándonos el conocimiento real de la frecuencia de estas manifestaciones, las cuales se reportan con un rango entre 14 a 75%.

Las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES pueden ser iniciales o tardías, moderadas y transitorias, o severas y dominar el cuadro clínico. En la Tabla 1. observamos la frecuencia de las manifestaciones neuro-psiquiátricas comparadas con otras manifestaciones de la enfermedad en varias series y en la Tabla 2. las formas clínicas y su frecuencia aproximada, ellas comprenden: Cefaleas, síndromes mentales orgánicos crónicos y progresivos, convulsiones, déficit motor agudo, disfunción de nervios craneales, enfermedad vascular cerebral, accidentes vasculares cerebrales, mielitis transversa, mielopatías, trastornos del movimiento, neuropatías, desórdenes hipotalmo-hipofisarios, pseudotumor cerebral, meningitis aséptica, delirium, psicosis, depresión entre otras.

Las manifestaciones neurológicas del LES con mucho están denominadas por el compromiso al sistema nervioso central, con un primer plano para las alteraciones psiquiátricas y las convulsiones seguidas por el compromiso de nervios craneales y periféricos, y pueden ser únicas o múltiples y simultáneas o sucesivas en el tiempo.

**TABLA 1. COMPARACION DE FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES
 NEURO-PSIQUIATRICAS CON OTRAS AFECIONES SIS-
 TEMICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO.**

AFECIONES	ESTE	DUBOIS	FEINGLASS	GIBSON	LEE	GRIGOR	GOEYU
	1971	1974	1976	1976	1977	1978	1979
	150	520	140	80	120	50	124
	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos
	%	%	%	%	%	%	%
Dérmicos	81	71.5	79	59	86.3	84	100
Raynaud	21	18.4	23	15	45.4	32	32.2
Articulares	95	91.9	88	86	61.8	98	84.6
Pleuresía	18	45			30.9	52	25
Pericarditis	38	30.5			24.5	20	
Úlceras Orales	7	9.1		2	29	34	
Alopecia	37	21	41	36	38.2	64	
Afección Renal	53	46.1	48	57	49	40	29.8
Manifestaciones Neuro-psiquiátri- cas.	59	25.5	37	51	40	50	41.9

* Modificada de Masson y Cols. E. M. C. Paris, 1983.

**TABLA 2. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO . MANIFESTACIONES
NEURO-PSIQUIATRICAS, FRECUENCIA APROXIMADA.**

MANIFESTACION	FRECUENCIA APROXIMADA PORCENTAJE
Cefalea.	64?
Psiquiátricas.	60
Crisis convulsivas y no convulsivas.	12-54
Compromiso de nervios craneales.	5-33
Compromiso de nervios periféricos.	12
Paresias.	5
Desórdenes de Movimiento	menos 5

* Modificada de Adelman y Cols. Sem. in Art. and Rheum. Volumen 15.
1986. pp. 185.

TABLA 3. CRITERIOS REVISADOS PARA LA CLASIFICACION DE PACIENTES PORTADORES DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, DE LA ASOCIACION AMERICANA DE REUMATOLOGIA.

CRITERIOS	
1. Eritema Malar.	
2. Eritema Discoide.	
3. Fotosensibilidad.	
4. Ulceras Orales.	
5. Artritis.	
6. Serositis.	a. Pleuritis. b. Pericarditis.
7. Afección Renal.	a. Proteinuria Persistente. b. Depósitos Celulares.
8. Afección Neurológica	a. Crisis convulsivas y no convulsivas. b. Psicosis.
9. Alteraciones Hematológicas.	a. Anemia Hemolítica. b. Leucopenia. c. Linfopenia. d. Trombocitopenia.
10. Desórdenes Inmunológicos.	a. Células L. E. Positivas. b. Acs. Anti-DNA Positivos. c. Acs. Anti-Sm. Positivos. d. V.D.R.L. Falso Positivo.
11. Anticuerpos Antinucleares	
Positivos.	

* Tomado de TAN E.M. y Cols., Arthr. and Rheumatism. Volumen 25. 1982. pp. 1271 - 1277.

4. DEFINICION DE CONCEPTOS

Se define una manifestación neuro-psiquiátrica del Lupus Eritematoso Sistémico, como aquella que no puede ser atribuida a causa distinta del proceso mismo de la enfermedad, por ejemplo: Uremia, hipertensión, infección, o terapia esteroidea. De manera que para etiquetar un paciente como portador de una manifestación neuro-psiquiátrica del LES nos enfrentamos a una serie de dificultades, la primera de las cuales es definir si el paciente padece en realidad un LES; al no existir pruebas definitivas para el diagnóstico, considero de utilidad tomar un cuenta los criterios revisados para la clasificación de pacientes de la ARA. Los cuales aparecen en la Tabla 3., y basados en estos criterios decimos que un paciente padece un LES si presenta cuatro o más de los once criterios, bien sea simultáneos o sucesivos durante cualquier período de observación 106.

Estas manifestaciones se presentan como consecuencia de una afección a cualquier nivel del sistema nervioso, de manera que algunas son secundarias a compromiso puramente encefálico

(cerebro, cerebelo o tallo), medulares y de nervios periféricos, pero pueden presentarse asociaciones.

En aras de la claridad describiremos estas manifestaciones dividiéndolas en manifestaciones encefálicas, medulares, de nervios periféricos y musculares.

5. MANIFESTACIONES ENCEFALICAS

5.1 ALTERACIONES PSIQUIATRICAS

Los trastornos de tipo psiquiátricos ocupan el primer lugar en frecuencia de todas las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, con rangos que oscilan entre un 17 a 60% en diferentes series 2, 15, 26, 38, 58, 67, 74, 81, 102, 103, 118.

Los síntomas psiquiátricos pueden ser secundarios a tres condiciones distintas: Los secundarios a causa orgánica los tóxicos secundarios al tratamiento con esteroides y los funcionales como reacción a la enfermedad ⁶⁷. Las manifestaciones tóxicas no constituyen una sintomatología de la enfermedad en sí, por lo que es necesario valorar la eventual responsabilidad de los esteroides.

El aspecto más habitual es el de un síndrome psico-orgánico dominado por compromiso del intelecto, trastornos de la atención, desorientación, hasta las formas más severas en las cuales existe gran estado confusional con agitación

y alucinaciones. Entre todas las alteraciones descritas se incluyen desórdenes afectivos con depresión e hipomanía, formas esquizofréniformes con alucinaciones, paranoia, catatonias y conducta autista, además demencia y fobias.

Estas manifestaciones se pueden presentar aisladas o acompañarse de otras alteraciones de tipo neurológico. Se presentan con una alta frecuencia como manifestaciones tempranas de la enfermedad y pueden preceder o aparecer durante el primer año del diagnóstico.

5.2 CRISIS CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS

Las crisis son desórdenes frecuentes, vistos en pacientes con LES, y pueden ser tempranos o tardíos en el curso de la enfermedad 1, 2. 26, 27, 38, 59, 60, 74, 81, 118, debiéndose descartar otras causas como la hipertensión, uremia, e infecciones que pueden desencadenar crisis convulsivas.

Su frecuencia aproximada oscila entre un doce a 54% en diferentes series 2, 59, 74. Cuando las crisis se presentan en los estadios terminales de la enfermedad su frecuencia se incrementa de manera considerable, probablemente ayudados por el daño cerebral secundario producido por la

hipertensión arterial, la uremia y el tratamiento con esteroides los cuales disminuyen el umbral convulsivo.

Por lo general, se trata de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, pero se puede presentar cualquier tipo de crisis parciales ³⁸, y ser aisladas o recurrentes incluso llegando al estatus epiléptico. Estas crisis casi siempre preceden al compromiso de otros órganos, o se presentan durante las exacerbaciones de la enfermedad ³⁸, 59, 81.

La relación entre la aparición de las crisis y el posterior desarrollo de un LES implica una complicación diagnóstica, ya que no es raro el desarrollo de LES secundario a drogas anticonvulsivas, entre ellas Difenilhidantoina, trimetadiona, primidona, etosuximida y carbamacepina. Siendo necesario aclarar el proceso porque el tratamiento de uno y otro son diferentes ², 74, 112. Estos casos son aún materia de especulación, por la dificultad para determinar si se trata de un LES secundario a la medicación, o simplemente un fenómeno convulsivo secundario a la enfermedad en el cual las drogas no juegan ningún papel.

5.3 CEFALÉAS

Está bien definida la asociación de cefalea y LES, aunque su frecuencia real no se conoce. Los problemas se plantean al no poderse determinar si el paciente que habitualmente es una mujer joven, cursa con una cefalea de tipo tensional producto del stress generado al saberse portadora de una enfermedad crónica, o si en realidad es secundaria a una afección encefálica por la enfermedad.

Son pocos los estudios y reportes sobre esta manifestación 1, 2, 20, 26, 30, 31, 56, 59, 74, 76, 102, 118. No se ha descrito un patrón típico de dolor en estos pacientes y las características dependerán de la causa directamente implicada en el padecimiento, se han descrito los tipos opresivos, pulsátil y similar al dolor en hemicranea de la migraña, en este último caso cuando se acompaña de fenómenos visuales, surge la duda de si se trata de una migraña o de una manifestación del LES, y aunque se han descrito la asociación de migraña y LES parece más probable que se trate de una manifestación de la enfermedad secundaria al compromiso vascular 1, 20, 31, 59, 76.

Brandt y Lessel ²⁰ han propuesto que esta manifestación se denomine cefalea de tipo migranoide o jaquecoide, puesto

que no corresponden de manera exacta al cuadro de una migraña.

Los pacientes presentan por lo general un dolor de tipo pulsátil en hemicraneá, precedido o acompañada por un escotoma centelleante, que Brandt ha descrito como de tipo fortificación Ver Figura 1. Estos pacientes no mejoran con el tratamiento convencional y lo hacen dramáticamente con los esteroides.

A pesar del avance alcanzado, la verdadera frecuencia de las cefaleas continúa siendo un enigma.

5.4 PSEUDOTUMOR CEREBRAL

El síndrome de pseudotumor cerebral se caracteriza por incremento de la presión endocraneana manifestada por cefalea y papiledema, sin signos de focalización, en un paciente por lo demás sano y alerta, el LCR es normal excepto por el aumento de la presión (Weisberg¹¹⁰), en su etiología se han implicado diversas drogas, trastornos endocrinológicos y el LES entre otros. Muchos han sido los reportes de pseudotumor cerebral como manifestación del LES 2, 8, 38, 62, 74, 118 su directa relación está bien establecida y la respuesta a los esteroides es excelente, este diagnóstico es de exclusión y por tanto es

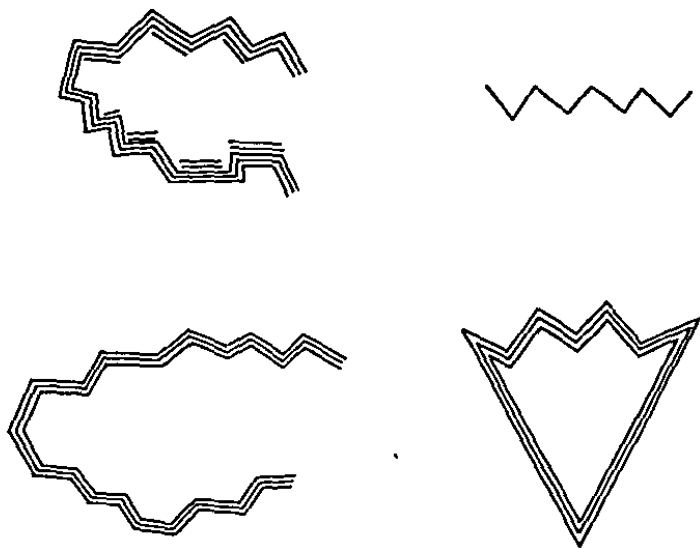


Fig. 1

necesario descartar cualquier condición estructural que puede originar hipertensión, como sucede con las trombosis de senos venosos las cuales se asocian con una frecuencia relativamente alta con el llamado anticoagulante lúpico, un anticuerpo que presenta reacción cruzada con un fosfolípido del complejo activador de protombina ^{50, 51.}

Un cuadro similar ha sido descrito por algunos autores (Coppeto ²⁸) en el cual se presenta una retinopatía arterial oclusiva acompañada de encefalopatía, con muchas similitudes con el LES y un LCR francamente anormal.

5.5 MENINGITIS ASEPTICA

Este es un cuadro poco frecuente y su manifestación principal es la cefalea ^{2, 25, 28, 30, 62, 74,} en algunas ocasiones se acompaña de síndrome meníngeo, en todos los casos el LCR presenta un patrón inflamatorio ^{25, 28, 63} y estamos obligados a descartar que se trate de una meningitis séptica ^{93.}

La frecuencia real con que este cuadro que puede ser repetitivo se presenta no se conoce, máxime cuando en todos los casos descritos no se han podido descartar del todo las infecciones de tipo viral ^{25.}

5.6 SIGNOS DEFICITARIOS

Estos signos se presentan en conjunto con una frecuencia que oscila entre un diez a un quince por ciento de los casos 1, 2, 10, 26, 38, 45, 58, 59, 60, 74, 81, 86, 118, siendo lo más frecuente, hemiparesias o hemiplejías. De hecho su presentación semiológica es muy variable y pueden constituirse como un hemisíndrome sensitivo, trastornos visuales que pueden ir desde defectos compimétricos hasta la amaurosis, afasias, síndrome cerebeloso, y signos del tronco cerebral como oftalmoplejía internuclear y compromiso de vías descendentes 2, 58, 59, 81 Asherson 10 describe parálisis de cuerdas vocales en un paciente con LES complicado con hipertensión pulmonar y póstula que la parálisis puede ser secundaria a compresión del nervio recurrente laríngeo.

La afección de nervios craneales se puede deber a compromiso de vías córtico-bulbares, al núcleo, el nervio o la unión mioneural como sucede en los cuadros similares a la miastenia gravis con pobre respuesta a la piridostigmina 59, teniendo en cuenta que las dos entidades pueden presentarse en asociación 46. Estas afecciones pueden presentarse por lesiones únicas, pero generalmente son secundarias a múltiples lesiones en diferentes áreas 26, 58, 81, 118.

El inicio súbito de estos déficits, el carácter transitorio como se presentan algunos y su sistematización dentro de un territorio arterial, son indicadores que apuntan hacia un mecanismo vascular como responsables del cuadro.

5.7 MOVIMIENTOS ANORMALES

Aunque son raros se han descrito con una frecuencia que se aproxima de dos a cuatro por ciento, siendo los más vistos del tipo coreiforme o coreo-atetósico ², 9, 22, 33, 38, 53, 54, 59, 72, 74, 117 semejando las características de la corea de Sydenham, también se han descrito hasta el momento cuatro casos de corea de inicio durante el embarazo ³³, 117, el diagnóstico de estos casos es difícil por la semejanza con la corea menor, y tiene tendencia a afectar más a niños y adolescentes cuando se presenta en forma aislada ⁵⁴, el tiempo de duración es variable de días a varios años.

Se han descrito movimientos que semejan el balismo, síndrome de Parkinson, ataxias, nistagmus, disfagia entre otros ²², 59, 74, 118. Siempre que se presentan estas alteraciones es necesario descartar que se trate de una fiebre reumática, o cualquier afección endocrina que altere el metabolismo del calcio produciendo depósitos de éste en los ganglios basales.

5.8 DISAUTONOMIAS

Esta es otra manifestación más bien rara del LES. Aunque se postula que el fenómeno de Raynaud es un desorden de inervación vascular pariférica, su real fisiopatología es desconocida.

Johnson y Richardson ⁵⁹, describen el caso de una mujer de 38 años la cual desarrolló hipotensión, bradicardia, hipotermia profunda y somnolencia, y sospecharon una afección hipotalámica, lo cual no fué corroborado en el estudio postmortem en el que se encontraron lesiones en los núcleos de la base solamente. Excepto por un estudio soviético citado por los mismos autores en el que se describen inflamación y disminución de tamaño en las neuronas de los ganglios basales, no existen estudios anatómopatológicos del sistema nervioso autónomo.

6. MANIFESTACIONES MEDULARES

El compromiso medular en el Les se ha considerado como infrecuente en los diferentes reportes ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 16, 41, 46, 48, 55, 59, 70, 109, 113}. Desde los estudios más completos reportados por Allen ⁵, Andrianakos ⁷, Contamin (Citado por Masson ⁷⁴), y más recientemente Warren y Kedrich ¹⁰⁹, y Al-Husaini ⁴, los reportes no han rebasado el medio centenar de pacientes y es casi seguro que su frecuencia se ha sub-estimado más por falta de publicación que por ausencia de casos.

Las mielopatías por LES son de instalación aguda o sub-aguda y pueden completar el cuadro de una mielitis transversa ^{4, 7, 41, 113}, en algunos casos se hace progresiva y ascendente ⁷.

El intervalo entre el inicio de los síntomas y la instalación del cuadro definitivo varían de siete horas a cuatro meses, pero por lo general es inferior a 24 horas y puede presentarse con caracteres diversos; se puede iniciar con signos piramidales o sensitivos, permaneciendo estacionario

o avanzando hasta comprometer esfínteres, alcanzando distintos grados de paresia hasta la plejía, o establecer la clínica de una hemisección medular ⁷⁴. En ocasiones el cuadro puede alcanzar una alta selectividad como en el caso descrito al final.

La presentación con mielitis transversa en ocasiones se puede asociar a la afección de uno o ambos nervios ópticos, semejando una neuromielitis óptica ⁸, y generando con frecuencia el diagnóstico de probable esclerosis múltiple, máxime cuando el curso del LES es elíptico-sintomático, seronegativo o esta sintomatología sea la primera manifestación de la enfermedad, ocasionando errores diagnósticos ^{41, 96}. También se ha reportado la pobre respuesta de la neuritis óptica del LES con respecto a la de la esclerosis múltiple ⁷⁴.

Algunos autores han sugerido la asociación de LES y Esclerosis Múltiple ⁴¹, parece más probable que todas las manifestaciones sean secundarias al LES, a pesar de todo las dudas persisten.

La evolución de las mielopatías en el LES es muy variable, algunos pacientes presentan recuperación completa, algunos persisten con secuelas incapacitantes y otros evolucionan en corto período de manera fatal ⁶.

7. NEUROPATIAS PERIFERICAS

La afección de nervios periféricos se presenta en el LES con una frecuencia aproximada del 10%, 2, 38, 59, 69, 74, 81, 91, 118. Su presentación semiológica es muy variable, se han descrito radiculopatías sensitivas y motoras, parálisis braquiales y cubital, mano caída, mononeuritis múltiple, vejiga neurogénica, pérdida del tono esfinteriano, polineuropatía sensitivo-motora simétrica sub-aguda, polineuropatía desmielinizante aguda del tipo Guillain Barré y polineuropatía desmielinizante crónica y por último síndrome del túnel carpiano 38, 66, 71, 91.

En la afección de pares craneales se presentan con frecuencia los cuadros de mononeuritis múltiple, eventualmente se puede comprometer cualquier nervio, pero Feinglas 38, reporta que los más afectados en orden decreciente son: VII, III, VI, VI, IX, teniendo en cuenta que el II se ve involucrado con mucha frecuencia en los casos de neuritis óptica, pseudotumor corebral y meningitis aséptica, y más recientemente se han reportado compromisos del VIII 28 y X 10.

Este compromiso puede ser inicial o tardío y en ocasiones preceder al diagnóstico.

8. MANIFESTACIONES MUSCULARES

Estas, aunque no son una manifestación Neuro-psiquiátrica del LES, la cerrada relación entre músculo y nervio que a veces hace imposible distinguir si la afección es de uno o del otro me animó a incluir estas manifestaciones en la presente revisión.

Las manifestaciones músculo-articulares son tan frecuentes en la enfermedad como el 95% reportado por Estes y Christian ³⁵, quienes encontraron miositis en siete de sus 150 pacientes.

Las mialgias fueron más frecuentes 48.2% que el compromiso renal 46.1% en el reporte de Dubois y Tuffanelli ³⁴. Clínicamente se pueden presentar: Miopatía esteroidea, poli-miositis y manifestaciones miasteniformes ^{59, 74}.

Los estudios anatomopatológicos pueden ir desde los infiltrados inflamatorios como en las miositis, vasculitis principalmente en venas, atrofia perifascicular, miopatía

vacuolar ⁷⁴, hasta los agregados tubulares cuya relación directa con las mialgias ha sido reportada por Niakan⁸².

9. CORRELACION CLINOCOPATOLOGICA

Correlacionar clínica y patológicamente las manifestaciones neuro-psiquiátricas del Lupus Eritematoso Sistémico, ha sido un problema no absuelto a través de una centuria, desde los estudios más simples realizados por Kaposi ⁶¹ y Osler ⁸⁶ hasta los estudios sofisticados realizados por diversos investigadores en la década de los ochenta, no han logrado esclarecer del todo los mecanismos fisiopatogénicos implicados en dichas alteraciones.

Parece haber consenso en atribuir a la injuria microvascular la causa que explicaría la mayor parte de las manifestaciones, como lo demostraron los estudios de Glaser ⁴⁵ y Feinglas ³⁸, sin embargo, el estudio anatómico-patológico de Johnson y Richardson ⁵⁹ no corrobora este hallazgo.

La afección vascular configura el cuadro de una vasculitis localizada a cualquier nivel del sistema nervioso, la patología de la arteritis usualmente consiste en una degeneración fibrinoide o hialina del colágeno de arterias

pequeñas y arteriolas con destrucción de la capa muscular y elástica, acompañada de hiperplasia endotelial, lo cual favorece los fenómenos oclusivos 2, 29, 36, 39, 45, 74, 79, 80, 108, 118, así mismo la debilidad de la pared arterial sin hiperplasia, favorece la formación de ectasias y facilita los eventos hemorrágicos 39, comúnmente hay infiltración celular perivascular, con proliferación del tejido conectivo 7, 45, 74, 113. Estos cambios se presentan de manera preferencial en pequeños vasos pero pueden comprometer grandes vasos 29, 36, 39, 79, 80, 97.

Recientemente se reportó un caso de arteritis de células gigantes en un paciente que presentó un infarto masivo del hemisferio cerebral izquierdo 97.

El mecanismo por el cual se produce este daño vascular en el sistema nervioso, es un proceso autoinmune con depósitos de complejos inmunes en la pared de los vasos y posterior fijación del complemento 2, 7, 70. Lo cual estaría de acuerdo con la disminución de los niveles de C3 y C4 en LCR de estos pacientes 47, 68, 89. Estos procesos vasculíticos podrían explicar las manifestaciones focales, los cuales serían secundarios a cerebritis, hipoxias o hemorragias 29, 36, 79, 80.

En el caso de las cefaleas, las que acompañan a la meningitis aséptica se explica por el compromiso de los vasos meníngeos ²⁵, sumado al aumento de la presión dentro del cráneo; las cefaleas vasculares con características similares a la migraña, no existe una explicación satisfactoria hasta el momento, el fenómeno visual que precede o acompaña al dolor es secundario a una vasoconstricción, con disminución del aporte sanguíneo a la corteza occipital y al tallo cerebral, la fase de dolor probablemente sea secundaria a dilatación más inflamación estéril de las ramas de la arteria carotida externa ^{20, 56}. La doctora Damasio ³¹, ha propuesto la intervención de sustancias vasoactivas (serotonina), sumada a una respuesta exagerada a estas sustancias por parte de los vasos cerebrales, todo basado en la asociación de cefalea migranoide y trombocitopenia. En definitiva, los fenómenos jaquecoides son secundarios a un problema vascular cuya causa aún desconocemos ³⁰. Los plexos coroideos son otra estructura vascular afectada en pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, estas estructuras encargadas de producir la mayor parte del LCR guarda semejanzas anatomofuncional con el glomerulo renal ^{2, 11}. Son varios los estudios que han demostrado depósitos de complejos inmunes en la membrana basal epitelial de los mismos con diferentes grados de lesión vascular o sin ellas ^{2, 11, 88}.

Las alteraciones de los plexos coroideos se han asociado con las manifestaciones difusas del sistema nervioso y las alteraciones microscópicas descritas por diferentes autores son similares a las que se presentan en las glomerulonefritis membranosa y proliferativas, con mayor compromiso vascular en la última ^{2, 11, 88.}

El mecanismo por el cual estos cambios participan en las manifestaciones de la enfermedad permanece oscuro. Los esquemas propuestos incluyen alteraciones en la composición bioquímica del LCR en segundo lugar que el daño a los plexos les haga perder su función de barrera permitiendo el paso de Acs antineuronales y las manifestaciones sean secundarias a la acción de estos sobre el encéfalo ^{11.}

Varios reportes han descrito la positividad de Acs antineuronales en el LCR de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES ^{2, 18, 21, 57, 74, 98, 99, 114, 115.}

Estos anticuerpos corresponden a inmunoglobulinas de tipo G, y en menor proporción del tipo M; sin embargo, no se ha podido establecer una relación directa entre los anticuerpos y las manifestaciones neuro-psiquiátricas de la enfermedad, y es patente el hecho que algunos pacientes con manifestaciones claras no presenten estos anticuerpos en el LCR. Las manifestaciones que se atribuyen a la acción de estos anticuerpos son las de carácter difuso ^{2, 18.}

Algunos autores postulan que estos anticuerpos llegan al LCR a través de una pérdida de la barrera hemato-encefálica, secundaria al daño vascular, es posible que este mecanismo sea correcto, pero además Winfield ¹¹⁵, demostró la producción intratecal de los mismos.

La falta de correlación quizá se deba a una inadecuada calcificación de pacientes ^{2, 13, 75, 77, 88, 103}.

Se han descrito calcificaciones en los ganglios basales de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, con una frecuencia mayor que en la población general ⁸⁴, en la cual se asocian trastornos de metabolismo del calcio y el fósforo, como sucede en los trastornos endocrinos de las glándulas paratiroides; en los pacientes con LES se han propuesto varios mecanismos, el que considero con más soporte de patología es el que define estas calcificaciones como secundarias a microinfartos o microhemorragias en los ganglios basales, secundarios a la injuria vascular. Los otros dos mecanismos, el de la cerebritis secundaria a vasculitis y el de la acción de los anticuerpos antineuronales, no son sustentables, el primero, por la baja frecuencia con que se demuestra en estos pacientes vasculitis a esos niveles y el segundo, porque no se ha demostrado que los Acs produzcan necrosis celular ⁸⁴.

En los casos de mielopatías, el reporte de Andrianakos⁷, demostró que la principal causa de daño medular fué la necrosis isquémica y los cambios vasculares descritos son similares a los encontrados en otros órganos de la economía, también se reportan casos con hematomas subdurales y hemorragias parenquimatosas. La afección se presenta con mayor frecuencia en los niveles lumbares altos y torácico bajo debido a que estos niveles reciben un menor aporte de sangre⁷.

La afección de los nervios periféricos parece ser en definitiva secundaria al compromiso vascular^{59, 66, 74, 91}, aunque se han encontrado evidencias que sugieren la participación de auto-anticuerpos contra los constituyentes de la mielina y citotoxicidad directa^{66, 71, 91}.

La fisiopatogenia pseudotumor cerebral parece ser secundaria a la afección vascular a nivel de las vellosidades directamente implicadas en la reabsorción del LCR (Weisberg¹¹⁰).

La meningitis aséptica, es otro de los cuadros cuya patogenia es desconocida, aunque se ha postulado una teoría que sugiere que el daño se produce por complejos solubles

DNA anti DNA ⁶³; ésta hipótesis es bien correlacionada con los hallazgos reportados por Atkins ¹¹, Petz ⁸⁹ y Hadler ⁴⁷, sobre niveles del complemento y sus componentes en el líquido cefaloraquídeo.

10. DIAGNOSTICO

A pesar del avance en materia de exámenes y pruebas complementarias para el diagnóstico de la manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, éste continúa siendo de exclusión, por lo que los criterios de la ARA para la clasificación de pacientes representan invaluable ayuda al intentar definir la entidad.

Son importantes entre otros los aspectos hematológicos ²³, la detección del complemento sérico ^{35, 38, 68, 89}, los anticuerpos y los complejos inmunes ^{12, 13, 21, 24, 32, 35, 40, 50, 73, 75, 77, 83, 99}, y naturalmente lo más importante los aspectos clínicos ³⁴.

No se discute la utilidad de los anticuerpos anti-nucleares en el diagnóstico del LES, no sucede igual con las manifestaciones neurológicas, según observaciones de varios autores ^{13, 24, 75, 77, 103, 115}, es frecuente en estos casos encontrar niveles del complemento normales y ausencia de anticuerpos anti-nucleares.

Son de utilidad: El estudio del LCR, EEG, gamagrama cerebral, angiografía, tomografía computada de cráneo, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética.

10.1 LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (LCR)

Varias son las alteraciones del LCR en pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES, reportadas por diversos autores 2, 7, 35, 38, 47, 74, 81, 89, 93, 103.

La pleocitosis no ha sido uno de los hallazgos consistentes ni auxiliar determinante en el diagnóstico 2, 7, 38, 47, 93, 103, se ha reportado entre el 10 y el 30% 93, y el recuento va desde pocas células hasta 4.900 cel/cc en un caso reportado por Feinglas 38. Esta pleocitosis puede ser transitoria, fluctuante o persistente durante meses, como en los casos de meningitis aséptica 25, 62. También se ha reportado la presencia de eritrocitos en el LCR, desde unos cuantos hasta 2.000, en un caso descrito por Andrianakos 7, en una mujer con mielopatía, el mismo autor reportó disminución en los niveles de glucosa en tres de sus pacientes con mielopatías, uno de los cuales tuvo niveles normales el día anterior a la instalación del cuadro y la determinación posterior reveló marcada baja en la glucosa. Sin embargo, estos hallazgos han sido ocasionales en otros reportes y no se han encontrado en los casos de

meningitis aséptica 25, 62. En un paciente descrito por Reinitz 93, persistió con hipoglucorraquia durante varios meses, aislándose un bacilo tuberculoso resistente a los medicamentos comúnmente usados, seis meses después del inicio de la sintomatología.

Hiperproteínorragia descrita en varios reportes 7, 38, 81, 93, 115, con una frecuencia aproximada del 50%, y los niveles pueden alcanzar hasta 535 mg/dl, en un paciente con polineuropatía crónica descrito por Rechthand 91. Ocasionalmente se asocian pleocitosis e hiperproteínorragia como en los casos de la meningitis aséptica 25, 28, 62, 100.

Las inmunoglobulinas se han reportado con resultados diversos.

Se han reportado Igs G y M en niveles variables 11. Algunos autores han encontrado elevación de los niveles IgG durante la fase aguda de la enfermedad, lo que no ha podido ser corroborado por otros 99, 103, se pensó que la presencia de estas Igs sugería compromiso de la barrera hemato-encefálica, sin embargo, Winfield 115, demostró la síntesis local de las mismas, a la vez que confirmó la presencia de bandas oligoclonales de IgG y postuló su utilidad en el diagnóstico. Seibold 99, demostró la

presencia de complejos inmunes en pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES sin compromiso en la barrera hemato-encefálica e invoca su utilidad real en el diagnóstico.

También se han detectado Igs G y M las cuales presentan reacción cruzada con células de neuroblastoma en cultivos, sin embargo, no se ha podido documentar una implicación directa de éstos anticuerpos en la fisiopatogenia de las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES 57.

Los niveles del complemento, parecen guardar mejor correlación con la actividad de la enfermedad 47, 89, 93, 103, Petz 89, reportó depresión en los niveles de C4, en once pacientes y en cuatro de ellos encontró relación directa con actividad de la enfermedad, lo cual no pudo ser corroborado por Hadler 47, ni Small 103.

Sergent 100, y Small 103, han reportado pacientes con cuadros neurológicos importantes y ausencia de cambios en el LCR.

En suma la ayuda que nos puede brindar este estudio es muy relativa.

10.2 ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

Este es el estudio de gabinete que con más frecuencia se ha reportado como anormal en pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES.

Yancey ¹¹⁸, en un estudio en niños reportó un porcentaje de anormalidad del 80% en el EEG. Morillas ⁸¹ en adultos encontró un 63% de anomalías. Sergent ¹⁰⁰, reportó un 93% y Feinglas ³⁸, encontró EEGs anormales en 71% de sus pacientes. Enlentecimiento difuso fué la primera anomalía encontrada en orden de frecuencia, en casos de manifestaciones focales, el EEG presentaba focalización y en pacientes con crisis pueden aparecer focos irritativos corticales localizados.

Este estudio es muy útil pero igualmente inespecífico.

10.3 GAMAGRAMA CEREBRAL (GGC)

Este estudio ha reportado resultados contradictorios en diferentes series, Feinglas ³⁸, Brandt ²⁰, y Yancey ¹⁸⁸, no encontraron utilidad para el diagnóstico y tratamiento. Small ¹⁰³ reporta 50% de anomalías en el estudio dinámico de pacientes con definido compromiso del SNC, utilizando tecnecio, en tanto que el estático no demostró

anormalidades. Bennahum ¹⁴, demostró utilizando tecnecio, que la prueba fué un auxiliar rápido y relativamente carente de complicaciones en el diagnóstico, y que además de detectar daño cerebral permanente, podía demostrar lesiones transitorias que pueden representar episodios de vasculitis. Pinchin ⁹⁰, utilizando ¹⁵O₂, un gama emisor encontró una alta sensibilidad y adecuada correlación con la clínica, concluyendo que se trata de una prueba útil en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, pero recomienda mayores estudios para estandarizar los resultados.

En definitiva este estudio por ser relativamente inocuo y rápido, es una de las pruebas recomendables en el diagnóstico y seguimientos de los pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES.

10.4 ANGIOGRAFIA CEREBRAL

La angiografía cerebral no es un estudio útil en el diagnóstico de los pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES. En el mejor de los casos solo demuestra oclusión de pequeños vasos, y ocasionalmente de grandes vasos ^{39, 97, 108}, también se pueden observar ectasias focales, sobre todo en la bifurcación de las arterias ³⁹, y las trombosis del seno longitudinal superior, todos son hallazgos inespecíficos.

10.5 TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE CRANEO

Este estudio se ha empleado por varios autores en un intento por encontrar una correlación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad 17, 60, 63, 118 y ha sido de utilidad para demostrar la presencia de infartos, hemorragias y hematomas en pacientes de déficit motor agudo 17, 111 al igual que las calcificaciones en los ganglios basales 84. Sin embargo, en las manifestaciones difusas de la enfermedad solo hallazgos indirectos que podrían explicarse por microinfartos 111.

Bilaniuk 17, Killian 63 y Wisberg 111 en adultos y Yancoy 118 en niños encontraron que la principal anomalía la constituye la atrofia cortico-subcortical, que se reporta con un porcentaje mayor del 75%, ocasionalmente se puede observar edema cerebral difuso 118.

En general como auxiliar diagnóstico este estudio no es de gran utilidad.

10.6 OTROS ESTUDIOS

Los potenciales evocados es un estudio de altísima sensibilidad, pero de muy baja especificidad, no se ha utilizado de manera rutinaria en los pacientes con manifestaciones

neuro-psiquiátricas de LES y son pocos los reportes; en un estudio piloto realizado por Billingsley (citado por Adelman ²), se sugiere que el estudio puede ser de utilidad, pero se necesita mayor investigación al respecto.

La tomografía por emisión de positrones TEP y la resonancia magnética IRM, aún no se han estandarizado para el estudio de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES. El primero se ha empleado para estudios de flujo sanguíneo y metabolismo cerebral, y podría tener alguna utilidad en el seguimiento y diagnóstico de pacientes. Hirawa (citado por Adelman ²) encontró relación entre los resultados del EEG y las imágenes de la TEP y concluye que puede ser útil para detectar vasculitis cerebral antes que aparezcan los síntomas clínicos.

La resonancia magnética es una nueva técnica basada en la respuesta del átomo en un campo magnético generado por pulsaciones a una frecuencia de radio, sin embargo, hasta el momento el estudio no ha sido empleado de manera sistemática, para el diagnóstico en pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES. Weisberg ¹¹¹ reporta la detección de pequeños infartos no observados en la TCC.

De manera que hoy solo podemos decir que podría ser de utilidad en el diagnóstico.

11. COMO EMPLEAR LOS RECURSOS EN EL DIAGNOSTICO

Con todo lo visto hasta aquí, podemos concluir que sólo la asociación racional de la clínica con los auxiliares diagnósticos conocidos nos puede brindar utilidad para el diagnóstico de pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES puesto que las manifestaciones clínicas son variadas y las pruebas auxiliares son inespecíficas.

Varios autores han intentado una clasificación clínica de los pacientes para facilitar el diagnóstico ⁶². La doctora A. How ⁵⁷ realizando modificaciones a las anteriores ha propuesto a mi parecer la mejor clasificación hasta el momento, ella divide los signos y síntomas en mayores y menores, neurológicos y psiquiátricos. Como sigue:

11.1 MAYORES

11.1.1 Neurológicos.

11.1.1.1 Crisis.

11.1.1.2 Déficit Focales Motores o Sensitivos. Hemiparesias, parálisis de nervios craneales, desórdenes de movimiento, trastornos de la marcha, mielitis transversa, neuropatías focales, craneales o periféricas.

11.1.1.3 Disfunciones Generalizadas. Afección de la conciencia, encefalomiелitis, síndrome orgánico cerebral.

11.1.2 Psiquiátricos.

11.1.2.1 Psicosis. Depresión endógena, desórdenes cíclicos del afecto, trastornos esquizofreniformes.

11.1.2.2 Síndrome orgánico cerebral.

11.2 MENORES

11.2.1 Neurológicos.

11.2.1.1 Parestesias sin hallazgos objetivos.

11.2.1.2 Calambres sin hallazgos objetivos.

11.2.1.3 Cefalea persistentes.

11.2.1.4 Pseudopapiledema o hipertensión indocraneana benigna (con lo cual no estoy de acuerdo puesto que lo que presentan los pacientes es un verdadero papiledema).

11.2.2 Psiquiátricos. Sin asociación con otros signos neurológicos o psiquiátricos.

11.2.2.1 Depresión reactiva.

11.2.2.2 Ciclotimias.

11.2.2.3 Alteraciones del conocimiento.

11.2.2.4 Ansiedad severa u otras psiconeurosis.

11.2.2.5 Problemas de conducta.

Basado en esta clasificación el diagnóstico se haría por la presencia de un criterio mayor; o un criterio menor más una anomalía en uno de los siguientes estudios: EEG, GGC, angiografía cerebral, o el examen del LCR.

12. TRATAMIENTO

El desconocimiento de un agente etiológico definido en el LES, se constituye en el principal escollo hacia una terapéutica racional y óptima de la enfermedad. El conocimiento de algunos mecanismos fisiopatogénicos y las pruebas empíricas han vertido sobre los esteroides la responsabilidad en el tratamiento.

Cuando la enfermedad compromete el sistema nervioso el tratamiento no difiere mucho del manejo de la enfermedad sin compromiso neurológico. El enfoque debe dirigirse en dos direcciones: El manejo sintomático y el tratamiento de la enfermedad en sí.

En las manifestaciones psiquiátricas, dependiendo del grado de afección, se deben emplear ansiolíticos, antidepresivos, antisicóticos; teniendo en cuenta que varias de éstas drogas disminuyen el umbral convulsivo. El manejo de la crisis, convulsivas o no, se complica más si tenemos en cuenta que la mayoría de las sustancias empleadas para esta sintomatología pueden producir un síndrome

semejante al LES. En estos casos hay que sopesar riesgos contra beneficios; en realidad hasta este momento no existen estudios con un control adecuado para poder hacer una evaluación verdadera de resultados. Muchas de las drogas utilizadas en el tratamiento del LES, no han demostrado utilidad en las manifestaciones neuro-psiquiátricas de la enfermedad, entre ellas los agentes anti-inflamatorios no esteroideos y anti-maláricos ². Las drogas o procedimientos que han demostrado utilidad son: Esteroides, inmunosupresores, feresis y otras modalidades en menor escala.

Los esteroides en dosis de uno a dos miligramos por kilogramos por día, han demostrado su utilidad durante los eventos agudos de la enfermedad ^{1, 2, 38, 59, 67, 74, 81, 100, 118} y Sargent ¹⁰⁰, postula que dosis mayores de 60 miligramos por día de prednisona, no parece tener algún beneficio en la terapia, al igual que reporta mayor incidencia de complicaciones e infecciones con estas dosis. Abel ¹, sin embargo, asocia esta mayor incidencia a la asociación de esteroides e inmunosupresores, algo similar reporta Morrillas ⁸¹. En la actualidad existe la tendencia a utilizar los esteroides en pulsos durante el inicio de la fase aguda de la enfermedad con buenos resultados en la mayoría de los casos ^{2, 64, 65, 74}, pero no exento de complicaciones. Se han empleado de uno a dos miligramos

de metilprednisolona IV diluidos y divididos en tres dosis, para pasar de un tiempo que varía de 30 minutos a dos horas ^{12, 19}, durante tres días para luego seguir con prednisona VO. en dosis altas, los mejores resultados con este esquema se obtienen cuando se emplean antes de las 24 horas de iniciado el cuadro. Entre los efectos indeseables con la terapia tenemos infecciones, hipertensión arterial, intolerancia de la glucosa, trastornos psíquicos, intolerancia gastrointestinal, cataratas, retención de líquidos, enrojecimiento facial, rash, derrame articular, palpitaciones, cefalea, diaforesis, trastornos del gusto, cara de luna llena y la más grave de todas, muerte súbita antes de las 20 horas de inicio de la terapéutica ^{2, 19} 42, 44.

Como mecanismos productores de la muerte súbita se invocan alteraciones electrolíticas ², sin embargo, la cuestión aún permanece en discusión.

Es conocido el efecto de los esteroides sobre el sistema inmune y el incremento en la frecuencia de infecciones con esta droga ^{34, 43}; Pérez y Cols ⁸⁷, no encontró alteraciones permanentes en la función de los polimorfonucleares cuando se emplean dosis altas en una sola administración.

Siempre hay que tener en cuenta el posible papel de los esteroides en la producción de las manifestaciones psiquiátricas. Estes ³⁵, sugiere que éstas alteraciones pueden ser secundarias a efecto tóxico de los esteroides, Ganz y Heine citados por Kremer ⁶⁷, no pudieron demostrar ésta asociación, como tampoco Kremer en su estudio de 30 pacientes pudo encontrar alguna relación. A pesar de todo, ésta duda va a persistir siempre que las manifestaciones psiquiátricas se presenten cuando el paciente haya recibido esteroides.

En pacientes refractarios a los esteroides se han asociado estos con inmunosupresores del tipo Azatioprina y Ciclofosfamida y los resultados revelan hasta el momento ser mejores que la administración de esteroides solos ¹¹⁸. Es de esperar que con esto se incremente el riesgo de infecciones ¹. También se han descrito atipias cervicales uterinas en mujeres recibiendo Azatioprina ⁸⁵. Recientemente la ciclofosfamida ha recibido mayor impulso, a raíz de los excelentes resultados obtenidos con esta droga en deferentes enfermedades inmunológicas ³⁷. Esta se puede utilizar VO. o IV con excelentes resultados sobre todo en el LES asociado a trombocitopenia ², sus efectos colaterales principales además del riesgo de infección son la cistitis

hemorrágica, mielosupresión, fibrosis ovárica, oligospermia, alopecia, malignización de neoplasias benignas, y complicaciones miocárdicas.

Otra droga que se ha empleado es el Frentizole, el cual no produce neutropenia, pero aún se encuentra en fase experimental ². Y por último se ha ensayado el Danazol, este es un esteroide androgénico, con poco efecto masculinizante, el cual disminuye los anticuerpos antinucleares y aumenta los niveles del factor C4 del complemento ², a la vez que incrementa al recuento plaquetario, sin embargo, no se ha empleado en las manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES.

Para los movimientos anormales del tipo corea se han utilizado las butirofenonas con buenos resultados ⁵³: Igual que la nifedipina en la cefalea migrañoide ⁷⁶.

Otras modalidades ensayadas incluyen: La plasmaferesis, modalidad empleada desde el siglo pasado ¹¹², recientemente se ha empleado en el manejo del LES, el recurso puede ser indicado en tres formas:

- Plasmaferesis.
- Plasmaferesis más esteroides.
- Plasmaferesis, esteroides y agentes citostáticos.

Los mejores resultados se han obtenido con esta última modalidad ¹¹² y sobre todo en pacientes con las formas más graves de la enfermedad. Recientemente la doctora Reinitz ⁹³ reportó el caso de un niño con un cuadro clínico complicado quien no mejoraba con múltiples esquemas respondió en forma dramática al recambio sanguíneo total. Menos utilizados y aún sin utilizar están:

Los anticuerpos monoclonales ² y la irradiación linfóide total fraccionada ¹⁰⁷.

Estos son en resumen los recursos utilizados que mejores resultados han reportado en el seguimiento y pronóstico de los pacientes con manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES.

13. PRONOSTICO

El compromiso del sistema nervioso en el LES no conllevan necesariamente un mal pronóstico, ya que estas pueden ser moderadas y transitorias.

Estes ³⁵, Dubois ³⁴, Rosner ⁹⁵, la reportaron como la segunda causa de muerte después del compromiso renal. Feinglas ³⁸ no encontró diferencias significativas en la supervivencia de sus pacientes de cinco a diez años, entre los portadores de manifestaciones neuro-psiquiátricas del LES (92 y 81% respectivamente) y los que no tenían compromiso (95 y 82% respectivamente). Varios reportes establecen mejorías en el pronóstico de estos pacientes entre ellos el de la doctora Yancey ¹¹⁸ en niños.

Se ha postulado el posible rol de los esteroides en el mejoramiento del pronóstico, Albert y Cols ³, sólo demostraron mejoría en la supervivencia de pacientes con alto riesgo.

El empleo de terapias más agresivas y la utilización de diversos procedimientos mejora la supervivencia pero incrementa el riesgo de infección 1, 43, 44 81, 85, 100, 104. En suma el pronóstico de estos pacientes dependerá de la gravedad del compromiso neurológico, el compromiso a otros órganos entre ellos el riñón, y el empleo de una terapéutica racional, adecuada y a tiempo.

14. ATAXIA SENSITIVA Y POLINEUROPATIA

Presentación de un caso: Se trata de una paciente femenina de 21 años, natural, residente y procedente en el Distrito Federal, mestiza de nivel socio-económico medio, contaba con abuela diabética, madre cardiópata; desde su infancia presentaba faringoamigadalis a repetición. A los seis años padeció apendicitis aguda resuelta quirúrgicamente sin complicaciones; presentó su primera menstruación a los trece años, sus ciclos eran irregulares, su primer embarazo terminó en aborto espontáneo ameritando legrado uterino instrumental a los 19 años.

Su padecimiento lo inició a los diez y seis años con parestesias y disestesis en miembro pélvico izquierdo, sintomatología que persistió durante tres años y medio, sin que la paciente solicitara atención médica. Posteriormente a los 20 años comienza a notar igual sintomatología en el miembro pélvico derecho con imposibilidad para deambular sin apoyo; en ese mismo período había notado caída del cabello, úlceras orales frecuentes y la presencia de un eritema en alas de mariposa cuando se exponía

al sol, fué valorada en su Hospital General de Zona donde se le practicó mielografía, la cual fué normal, y es enviada a nuestro Hospital para manejo integral. A su ingreso en junio de 1986 se encontró conciente y orientada, sin trastornos de lenguaje, sin compromiso de nervios craneales, los movimientos oculares eran normales y no habfan datos de irritación meníngea, su fuerza muscular era normal, en miembros pélvicos presentaba atrofia muscular en gemelos y peroneos, hipotonía, pies con versión interna y tendencia al equino varo, presentaba hiporreflexia generalizada hipoalgesia e hipoestesia en guante y calcetín, barestesia, batiestesia normal, pero tenía totalmente perdida la artrocinestesia, no se encontraron reflejos patológicos y su marcha era francamente atáxica y no la podía realizar sin apoyo.

La impresión clínica fué ataxia sensitiva, polineuropatía y probable Lupus Eritematoso Sistémico; se inició manejo con prednisona a 60 miligramos al día y se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete: Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, vitamina B12, y ácido fólico, reportándose todas en límites normales, la velocidad de sedimentación globular se reportó en 20 milímetros por hora, VDRL positivo, FTA negativo, ANA 1:18 patrón fibrilar

y periférico, Anti DNA 7 U, Igs séricas, G 1276, M 972, A 172, complemento dentro de límites normales, anticuerpos Anti cardiolipina positivas. Se practicó punción lumbar abteniéndose líquido claro, células 0, glucosa 65mg/dL proteínas 11.5 miligramos, cloro 120. Igs en LCR, G 10 miligramos %, A .28 miligramos %, M .34 miligramos %.

Se confirma el diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico con afección al sistema nervioso, se incrementa la dosis de prednisona a 100 miligramos al día y se solicitan nuevos exámenes: CPK, SGOT y DHL dentro de límites normales, potenciales evocados auditivos y visuales normales, gamagrama hepato esplénico normal, al igual que una serie ósea metastásica; el gamagrama óseo demostró aumento en la captación del radiofármaco en cráneo, articulaciones de huesos largos y en la tercera vértebra lumbar, la EMG se reportó como compatible con neuropatía periférica.

La paciente permaneció estable durante su estancia hospitalaria egresándose con dosis de prednisona a 60 miligramos al día, con la cual se ha mantenido durante un año, sin que se presenten modificaciones en el estado de la paciente al momento del presente reporte (1987).

15. CONCLUSIONES

Finalizada la presente revisión y presentación del caso, podemos extraer las siguientes conclusiones:

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad multisistémica, que afecta predominantemente mujeres jóvenes.

Su etiología es desconocida aunque se conocen varios factores desencadenantes.

Las manifestaciones Neuro-Psiquiátricas de la enfermedad se presentan con una frecuencia que oscila entre un quince a 75%, de acuerdo con múltiples estudios reportados y puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

El sistema nervioso central se afecta con más frecuencia que el sistema nervioso periférico.

La cefalea (64%), es probablemente la manifestación más frecuente de la enfermedad, seguida de las manifestaciones

psiquiátricas (60%), crisis convulsivas y no convulsivas (12-54%) y el compromiso de nervios craneales (5-33%).

La cefalea de tipo migrañoso se asocia con relativa frecuencia a la trombocitopenia.

Una amplia variedad de signos y síntomas del sistema nervioso pueden ocurrir en pacientes con LES incluyendo cuadros de pseudotumor cerebral, meningitis aséptica, signos deficitarios, movimientos anormales, disautonomías, mielopatías, polineuropatías y mialgias.

La afección puede tener una gran selectividad como en el caso reportado.

No existe una completa correlación clínica-patológica en el compromiso al sistema nervioso.

El diagnóstico sigue siendo básicamente clínico y las pruebas de laboratorio y gabinete más útiles son el electroencefalograma y el gammagrama cerebral.

El compromiso al sistema nervioso no implica necesariamente mal pronóstico.

El tratamiento continúa siendo de sostén y los esteroides siguen ocupando el primer plano.

En suma: Las manifestaciones Neuro-Psiquiátricas del LES son interesantes, su aspecto es amplio, el diagnóstico a menudo es equívoco, los mecanismos fisiopatológicos son oscuros y la terapia es principalmente sintomática.

BIBLIOGRAFIA

1. ABEL, Thomas; DEFNA D., Gladman and UROWITZ, M. B. Neuro-psychiatric Lupus. J. Rheumatol 7. 1980. pp. 325-333.
2. ADELMAN C., Daniel; SALTIEL, E. and Klinenberg J. The Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus erythematosus. An overview. Sem. An Arthritis and Rheumatism. 15, 1986. pp. 185-199.
3. ALBERT T., Daniel; HADLER N. and ROPES M. Does Corticosteroid Therapy Affect the Survival of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 945-953.
4. AL-HUSAINI A.; JAMAL G. Myelopathy as the Main Presenting Feature of Sistemic Lupus Erithematosus. Eur. Neurol. 24, 1985. pp. 94-106.
5. ALLEN, I.; MILLAR, J. H.; Et SHILLINTONG, R. K. Systemic Lupus Erythematosus Clinically Resembling Multiple

Sclerosis and With Unusual Pathological and Ultrastructural Features. J. Neurol Neurosurg. Psychiatry. 42, 1979. pp. 392-401.

6. ALTROCHI, P. Acute Transverse Myelopathy. Archives of Neurology. 9, 1963. pp. 21-29.
7. ANDRIANAKOS, A.; DUFFY, J.; SUZUKI, M. and SHARP, J. Transverse Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus. Annals of Intern Medicine. 83, 1975. pp. 616-624.
8. APRIL, R.; VANSONNENBERG, E. A case of neuromyelitis optica (De vic's Syndrome) in Systemic Lupus Erythematosus. Neurology. 26, 1976. pp. 1066-1070.
9. ARISAKA, O.; OBINATA, K.; SASAKI, H.; ARIASAKA, M.; KANEKO, K. Chorea as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. Clinical Pediatrics. 23, 1984. pp. 298-300.
10. ASHERSON, R.; HUGHES, G. Vocal Cord Paralysis in Systemic Lupus Erythematosus Complicated by Pulmonary Hypertension. The J. of Rheumatology. 12, 1985. pp. 1029-1030.

11. ATKINS, C.; KONDON, J.; QUISMORIO, F.; FRIOU, G. The Co-roid Plexus in Systemic Lupus Erythematosus. Ann of Int. Medicine. 76, 1972. pp. 65-72.
12. BALLOU, S.; KUSHNER, I. Anti-native DNA detection by the Crithidia Lucillae Method. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 321-327.
13. BALOU, S.; KUSHNER, I. Lupus Patients who Lack Detectable Anti DNA. Clinical Features an Survival. Arthritis and Rheumatism. 25, 1982. pp. 1126-1129.
14. BENNAHUM, D.; MESSNER, R.; SHOOP, J. Brain Scan Findings in Central Nervous System Involvement by Lupus Erythematosus. Ann of Int. Medicine. 81, 1974. pp. 763-765.
15. BENNET, R.; HUGHES, G. R. V.; BYWATERS E.; HOLT, P. Neuro-psychiatric Problems in Systemic Lupus Erythematosus. British Medical Journal. 4, 1972. pp. 342-345.
16. BERMAN, M.; FELDMAN, S. et al. Acute Transverse Myelitis Incidence and Etiologic Considerations. Neurology. 31, 1981. pp. 966-971.

17. BILANIUK, L.; PATEL, S.; ZIMMERMAN, R. Computed Tomography of Lupus Erythematosus. *Radiology*. 124, 1977. pp. 119-121.
18. BLUESTEIN, H. et al. Cerebrospinal Fluid Antibodies to Neuronal Cells. Association With Neuropsychiatric Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *The American J. of Medicine*. 70, 1981. pp. 240-246.
19. BOCANEGPA, T.; Castañeda, M. et al. Sudden Death After Methylprednisolone Pulse Therapy. *Ann. of Int. Medicine*. 95, 1981. pp. 122.
20. BRANDT, K. and LESSELL, S. Migrainous Phenomena in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 21, 1978. pp. 7-16.
21. BRESNIHAN, B.; OLIVER, M. et al. An Antineuronal Antibody cross-reacting with Erythrocytes and Lymphocytes in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 22, 1979. pp. 313-320.
22. BRUYN, G. W.; RADBERG, G. Chorea and Systemic Lupus Erythematosus. *Eur. Neurol*. 23, 1984. pp. 435-448.

23. BUDMAN, D.; STEINBERG, A. Hematologic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann. of Int. Medicine.* 86, 1977. pp. 220-229.
24. CALABRESE, L. Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Postgraduate Medicine.* 75, 1984. pp. 103-112.
25. CANOSO, J. J.; COHEN, A. Aseptic Meningitis en Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.* 18, 1975. pp. 369-374.
26. CLARK, E.; BAILLEY, A. Neurological and Psychiatric Signs Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *J. A. M. A.* 160, 1956. pp. 455-457.
27. COHEN, S.; HURD, E. Neurological Complications of Connective Tissue and Other "Collagen-Vascular" Diseases. *Sem. in Arthritis and Rheumatism.* 11, 1981. pp. 190-212.
28. COPPETO, J.; et al. A Syndrome of Arterial Occlusive retinopathy and Encephalopathy. *Am. J. of Ophthalmology.* 98, 1984. pp. 189-202.

29. CUPPS, T.; MOORE, P.; FAUCI, A. Isolated Angitis of the Central Nervous System. The American J. of Medicine. 74, 1983. pp. 97-104.
30. DALESSIO, D. Cefaleas de Wolf. Manual Moderno. Cuarta Edición. 1984.
31. DAMASIO, H.; BECK, D. Migraine, Thrombocytopenia, and serotonin Metablism. The Lancet. 4, 1978. pp. 240-241.
32. DAVIS, J.; GODFREY, S.; WINFIELD, J. Direct Evidence for Circulating DNA/anti-DNA Complexes in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 21, 1978. pp. 17-22.
33. DONALDSON, I. M.; ESPINER, E. Disseminated Lupus Erythematosus Presenting as Chorea Gravidarum. Arch. Neurol. 25, 1971. pp. 240-244.
34. DUBOIS, E.; TUFFANELLI, D. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. JAMA. 190, 1964. pp. 104-119.

35. ESTES, D.; CHRISTIAN, CH. The Natural History of Systemic Lupus Erythematosus by Prospective Analysis. *Medicine*. 50. 1975. pp. 85-95.
36. FAUCI, Anthony; HAYNES, B.; KATZ, P. The Spectrum of Vasculitis Clinical, Pathologic, Immunologic, and Therapeutic Considerations NIH Conference. *Ann. of Int. Medicine*. 89, 1978. pp. 660-676.
37. FAUCI, A.; KATZ, P.; HAYNES, B. and WOLFF, S. Cyclophosphamide Therapy of Severe Systemic Necrotizing Vasculitis. *The New Eng. J. of Medicine*. 301, 1979. pp. 235-238.
38. FEINGLASS, E. et al. Neuropsychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Diagnosis, Clinical-spectrum, and relationship to other features of the Disease. *Medicine*. 55, 1976. pp. 323-339.
39. FERRIS, E.; LEVINE, H. Cerebral Arteritis. Classification. *Radiology*. 109, 1973. pp. 327-341.
40. FRITZLER, M. et al. Clinical Characteristics of Systemic Lupus Erythematosus Patients With Anti-histone Antibodies. *Arthritis and Rheumatism*. 23, 1980. pp. 676. (Abst.).

41. FULFORD, K. et al. A Collagen Disorder of the Nervous System Presenting as Multiple Sclerosis. *Brain*. 95, 1972. pp. 373-386.
42. CARRETT, R.; PAULUS, H. Complications of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy. *Arthritis and Rheumatism*. 23, 1980. pp. 677. (Abst.).
43. GINZLER, E. et al. Computer Analysis of Factors Influencing Frequency of Infection in Systemic Erythematosis. *Arthritis and Rheumatism*. 21, 1978. pp. 37-44.
44. GINZLER, E. et al. A Multicenter Study of Survival in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 23, 1980. pp. 613. (Abst.).
45. GLASER, Gilbert. Lesions of the Central Nervous System in Disseminated Lupus Erythematosus. *Arch. Neurol. Psychiat.* 71, 1952. pp. 723-731.
46. GOLDMAN, M.; HERODE, A. et al. Optic Neuritis, Transverse Myelitis, and Anti-DNA Antibodies Nine Years After Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Arthritis and Rheumatism*. 27, 1984. pp. 701-703.

47. HADLER, N.; GERVIN, R. et al. The Fourth Component of Complement in the Cerebrospinal Fluid in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 16, 1973. pp. 507-521.
48. HARDIE, R.; ISENBERG, D. Tetraplegia as a Presenting Feature of Systemic Lupus Erythematosus Complicated by Pulmonary Hypertension' *Ann. of the Rheumatic Disease*. 44, 1985. pp. 491-493.
49. HARGRAVES, M. M.; RICHMOND H.; MORTON, H. Presentation of two bone marrow Elements. The "Tart" Cell and the "LE" Cell. *Proc. Staff Meet Mayo Clin.* 23, 1948. pp. 25-28.
50. HARRIES, E. N.; CHARAVI, A. E. et al. Anticardiolipin antibodies. Detection by Radioimmunoassay and Association With Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Lancet*. 8361, 1983. pp. 211-214.
51. HARRIS, E. N.; LOUZOU, S. et al. Anticardiolipin Antibodies and Lupus Anticoagulant. *Lancet*. Nov. 10, 1984. pp. 1099.
52. HARRISON. *Principles of Internal Medicine*. Tenth Edition, Mc Graw Hill. 1984.

53. HEIMAN, K.; KOHLER, W.; LEMASTER, P. Haloperidol Treatment of Chorea Associated With Systemic Lupus Erythematosus. *Neurology*. 21, 1971. pp. 963-965.
54. HERD, K.; MHEDI, M. et al. Chorea Associated With Systemic Lupus Erythematosus. Report of two cases and Review of the Literature. *Pediatrics*. 61, 1978. pp. 308-313.
55. HENRY, Ann; BRUNNER, C. Relapse of Lupus Transverse Myelitis Mimicked by Vertebral Fractures and Spinal Cord Compression. *Arthritis and Rheumatism*. 28, 1985. pp. 1307-1311.
56. HONDA, Yoshihito. Scintillating Scotoma as the First Symptom of Systemic Lupus Erythematosus. *J. Neurology*. 99, 1985. pp. 607.
57. HOW, A.; DENT, P.; LIAO, K. Neuronal Antibodies in Neuropsychiatric Lupus. *Arthritis and Rheumatism*. 28, 1985. pp. 789-795.
58. HUTCHINSON, Michael. Neurological Lupus Erythematosus With Tonic Seizures Simulating Multiple Sclerosis. *J. Neurosurgery*. 23, 1983. pp.583

59. JOHNSON, Richard T.; RICHARDSON E. The Neurological Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Medicine. 47, 1968. pp. 337-369.
60. KAEEL, A. et al. The Diversity of Neurologic Events in Systemic Lupus Erythematosus. Propective Clinical and Computed Tomographic Classification of 28 events in 71 Patients. Arch Neurol. 43, 1986. pp. 273-276.
61. KAPOSI, M. Neue Beitrage Zur Kenntnis des Lupus Erythematosus Arch. Dermat U. Syph. 4, 1872. pp. 36-78.
62. KASSAN, Stuart and Locksin, M. Central Nervous System Lupus Erythematosus. The Need for Classification. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 1382-1384.
63. KEEFFE, E. et al. Lupus Meningitis Antibodi to Deoxyribonucleic Acid (DNA) and DNA. Anti-Dna Complexes in Cerebrospinal Fluid. Ann. of Int. Medicine. 80, 1974. pp. 58-60.
64. KILLIAN, P. et al. Computerized Axial Tomography of Central Nervous System Lupus. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 628. (Abst.).

65. KIMBERLY, R. et al. Clinical Efficacy of High Dose Intravenous Methyl Prednisolone Pulse Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 629. (Abstr.).
66. KORN-LUBETZKI, I.; ABRAMSKI, O. Acute and Chronic Demyelinating Inflammatory Polyradiculoneuropathy, Associated With Autoimmune Disease and Lymphocyte Response to Human Neuritogenic Protein. Arch. Neurol. 43, 1986. pp. 604-608.
67. KREMER, J. et al. Non Organic non Psychotic Psychopathology NONPP in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Sem. in Arthritis and Rheumatism. XI, 1981. pp. 182-189.
68. LEHMAN, T.; HANSON, V. et al. Serum Complement Anormalities in the Antinuclear Antibody-Positive Relatives of Children With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 954-958.
69. LIN, J. T.; ROWE, V. et al. Lymphocyte Studies in a Patient With Chronic Polyradiculoneuropathy. Neurology. 32, 1982. pp. 1127-32.

70. LIPTON, H.; TEASDALL, R. Acute Transverse Myelopathy in Adults. Arch. Neurol. 28, 1973. pp. 252-257.
71. LISAK, R. P. et al. Serum-mediated Schwann Cell Cytotoxicity in the Guillain-Barré Syndrome. Neurology. 34, 1984. pp. 1240-3. (Clev.).
72. LUSINS, J. O.; SZILAGYI, P. A. Clinical Features of chorea Associated With Systemic Lupus Erythematosus. The Am. J. of Medicine. 58, 1975. pp. 857-861.
73. MAKAROVA, Olga V. Effect of Systemic Lupus Erythematosus Antibodies Against DNA on RNA Synthesis. Arthritis and Rheumatism. 21, 1978. pp. 45-50.
74. MASSON, M.; HENIN, D.; MASSON, C. Manifestations Neurologiques Descollagénoses. E. M. C. 10, 1983.
75. McGRATH, H.; BIUNDO, J. J. A Longitudinal Study of High and Low Avidity Antibodies to Double-Stranded DNA in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 28, 1985. pp. 425-430.
76. MILLER, F.; SANTORO, T. Nifedipene in the Treatment of Migraine Headache and Amaurosis Fugax in Patients

With Systemic Lupus Erythematosus. The New England J. Medicine. 311, 1984. pp. 921.

77. MINITER, M. F.; DAVID, B.; AGNELLO, V. Reassessment of the clinical Significance of Native DNA Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 22, 1979. pp. 959-967.
78. MOLINA, Javier. Reumatología. Corporación para Investigaciones Biológicas. Segunda Edición. Medellín Colombia, 1979.
79. Moore, P.; CUPPS, T. Neurological Complications of Vasculitis. Ann. Neurol. 14, 1983. pp. 155-167.
80. MOORE, P.; FAUCI, A. Neurological Manifestations of Systemic Vasculitis, a Restrospective and Prospective Study of the Clinicopathologic Features and Response to therapy in 25 Patients. The Am. J. of Medicine. 71, 1981. pp. 517-524.
81. MORILLAS LOPEZ, L. et al. Manifestaciones Neurológicas en Lupus Eritematoso Sistémico. Análisis de 22 Pacientes. Revista Clínica Española. 176, 1985. pp. 26-31.

82. NIAKAN, E.; HARATI, Y.; DANON, M. Tubular Agregates: Their Association With Myalgia. J. Neurol, Neurosurg, and Psychiat. 48, 1985. pp. 882-886.
83. NIES, K.; LOUIE, J. Impaired Immunoglobulin Synthesis by Peripheral Blood Lymphocytes in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 21, 1978. pp. 51-57.
84. NORDSTROM, D.; WEST, S.; ANDERSEN, P. Basal GAnglia Calcifications in Central Nervous System Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 28, 1985. pp. 1412-1416.
85. NYBERG, G.; ERIKSSON, O.; GUNNAR, W. Increased Incidence of Cervical Atypia in Women With Systemic Lupus Erythematosus Treated With Chemotherapy. Arthritis and Rheumatism. 24, 1981. pp. 648-650.
86. OSLER, W. On the Visceral Manifestations of the Erythema Group of Skin Disease. Trans. Assoc. Am. Physicians. 18, 1903. pp. 599-624.
87. PEREZ, D. et al. Effect of High-Doses Methylprednisolone Infusion on Polymorphonuclear Leukocyte Funtion in

Patients With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 24, 1981. pp. 641-647.

88. PERESS, N.; ROXBURGH, V.; GELFAND, M. Binding Sites for Immunecomponentes in Human Choroid Plexus. Arthritis and Rheumatism. 24, 1981. pp. 520-526.
89. PETZ, L.; SHARP, G.; COOPER, N.; IRVIN, W. Serum and Cerebral Spinal Fluid Complement and Serum Antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. Medicine. 50, 1971. pp. 259-272.
90. PINCHING, A. J.; TRAVERS R.L.; HUGHES, G. R. V. Oxygen-15 Brain Scanning for Detection of Cerebral Involvement in Systemic Lupus Erythematosus. Lancet. 29, 1978. pp. 898-900.
91. RECHTHAND, E.; CORNBATH, D.; STERN, B.; Meyerhoff, j. Chronic Demyelinating Polyneuropathy in Systemic Lupus Erythematosus Neurology (Cleveland). 34, 1984. pp. 1375-1377.
92. REICHARDT, L. F. Immunological Approaches to the Nervous System. Science. 225, 1984. pp. 1294-1299.

93. REINITZ, Elizabeth; HUBBARD, David; GRAYZEL, E. Central Nervous System Systemic Lupus Erythematosus Versus Central Nervous System Infection. Low Cerebral Spinal Fluid Glucose and Pleocytosis in a Patient With a Prolonged Course. Arthritis and Rheumatism. 25, 1982. pp. 583-587.
94. RIENITZ, Elizabeth; Barland, Peter. Whole Blood Exchange for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. Letter. 1984. pp. 868.
95. ROSNER, Steven; GINZLER, Ellen. et al. A Multicenter Study of Outcome in Systemic Lupus Erythematosus. II Causes of Death. Arthritis and Rheumatism. 25, 1982. pp. 612-617.
96. RUDICK, R.; SCHIFFER, R. et al. Multiple Sclerosis. The problem of Incorrect Diagnosis. Arch Neurol. 43, 1986. pp. 578-583.
97. SCHARRE, D.; PETRI, M.; ENGMAN, E.; DEARMOND, S. Large Intracranial Arteritis With Giant Cells in Systemic Lupus Erythematosus. Ann. of Int. Medicine. 104, 1986. pp. 661-662.

98. SCHUR, Peter; SANDSON, J. Immunologic Factors and Clinical Activity in Systemic Lupus Erythematosus. The New Eng. J. of Medicine. 278, 1968. pp. 533-538.
99. SEIBOLD, J.R.; BUCKINGHAM, R.; MEDSGER, T.; KELLY, R. Cerebrospinal Fluid Immune Complexes in Systemic Lupus Erythematosus Involving the Central Nervous System. Sem. in Arthritis and Rheumatism. 12, 1982. pp. 68-76.
100. SERGENT, J. S.; LOCKSHIN, M.; KLEMPNER, M.; LIPSKY, B. Central Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus, Therapy and Prognosis. The Am. J. of Medicine. 58, 1975. pp. 644-654.
101. SHUMAK, Kenneth; ROCH, Gail. Therapeutic Plasma Exchange. The New Eng. J. of Medicine. 310, 1984. pp. 762-771.
102. SILBER, T. J.; CHATOOR, I. White-P.H. Psychiatric Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents Clinical Pediatrics. 23, 1984. pp. 331-335.

103. SMALL, P.; MASS, M. F.; KOHLER, P.F.; HARBECK, R. Central Nervous System Involvement in SLE, Diagnostic Profile and Clinical Features. Arthritis and Rheumatism. 20, 1977. pp. 869-878.
104. STAPLES, Parkes; GERDING, D.; DECKER, J. L.; GORDON, R. Incidence of Infection in Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 17, 1974. pp. 1-10.
105. STEIN H., Jay. Medicina Interna. Salvat Editores. Primera Edición. Barcelona, 1983.
106. TAN, Eng; COHEN, Alan. et al. The 1982 Revised Criteria For the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 25, 1982. pp. 1271-1277.
107. TRENTHAM, David; BELLI, James et al. Clinical and immunological Effects of Fractionated Total Lymphoid Irradiation in Refractory Rheumatoid Arthritis. The New Eng. J. of Medicine. 305, 1981. pp. 976-982.

108. VAN CALENBERGH, F.; VAN DEN BERG, V.; WILMS G. Benign Isolated Arteritis of the Central Nervous System. Clin. Neurol Neurosurg. 88, 1986. pp. 267-273.
109. WARREN, Robert W.; KREDICH, Deborah W. Transverse Myelitis and Acute Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism. 27, 1984. pp. 1058-1060.
110. WEISBERG, Leon A. Benign Intracranial Hypertension. Medicine. 54, 1975. pp. 197-207.
111. WEISBERG, Leon A. The Cranial Computed Tomographic Findings in Patients With Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computerized Radiology. 10, 1986. pp. 63-68.
112. WEISER, Gary; FOROYHAR, F.; WHITE, W. Hydralazine Hoarseness a New Appearance of Drug-Induced Systemic Lupus Erythematosus Arch Int. Medicine. 144, 1984. pp. 2271-2272.
113. WEISS, Terry; NELSON, James et al. Transverse Myelitis in mixed Connective Tissue Disease. Arthritis and Rheumatism. 21, 1978. pp. 982-986.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

114. WILSON, H. A.; WINFIELD, J. B.; LAHITA, R. G.; KOFFLER, D.
Association of IgG Anti-Brain Antibodies With Nervous System Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 22, 1979. pp. 458-462.
115. WINFIELD, J. B.; SHAW, M. et al. Intrathecal IgG Synthesis and Blood-Brain Barrier Impairment in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Central Nervous System Dysfunction. *The Am. J. of Medicine*. 74, 1983. pp. 837-844.
116. WINCHESTER, R. J. and NURES ROLDAN, A. Some Genetic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 25, 1982. pp. 833-837.
117. WOLF, Robert and McBEATH, Juanita. Chorea Gravidarum in Systemic Lupus Erythematosus. *J. Rheumatology*. 12, 1985. pp. 992-993.
118. YANCEY, Carolyn; DOUGHTY, R.; ATHREYA, B. Central Nervous System Involvement in Childhood Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 24, 1981. pp. 1389-1395.