

11255

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
PRESENTA EL
DR. LAURO VEGA FLORES.**

Dirigida por:

**Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez.
Jefe de Servicio
Departamento de Reumatología Pediátrica.**

**Dr. Roberto Carreño Manjarrez.
Jefe de Servicio
Departamento de Reumatología Pediátrica.**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

**ALTERACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON LUPUS
ERITEMATOSO SISTÉMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
REUMATOLOGO PEDIATRA
PRESENTA EL
DR. LAURO VEGA FLORES.**



YRPena

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004

Dirigida por:

Dra. María del Rocío Maldonado Velázquez.

Jefe de Servicio del Departamento de Reumatología Pediátrica.

Dr. Roberto Carreño Manjarrez.

Jefe de Servicio de Departamento de Reumatología Pediátrica.

México, D.F.

2004.



AGRADECIMIENTOS:

A mi amiga Diana, quien se encargò de crear puentes entre los abismos para hacer mas fácil el camino a la meta; amistad personificada, luchadora incansable, forjadora de sueños y comprometida a hacer realidad los deseos de los que la rodean. Quien fuè el estímulo para terminar la aventura emprendida juntos, a ti te digo...." muchas personas salen y entran en nuestras vidas, pero solo los amigos verdaderos son los que dejan huella en nuestros corazones" y tu, eres uno de ellos.

Al todo el servicio de Medicina Interna: quienes han luchado junto conmigo en esta difícil tarea, han sabido ser compañeros, maestros y además... AMIGOS. Quienes han sabido crear lazos invisibles que nos unen. Sé que extrañaran todas y cada una de nuestras palabras, sonrisas, momentos y hacerlo, revivirán momentos pasados. A todos ellos: GRACIAS.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lauro Vega Flores

FECHA: 7 Oct 09

FIRMA: 

Es difícil entender donde esta la perfección de Dios, sin embargo, cuando me miras y dulcemente dices "papito", cuando sonries y me abrazas, cuando veo los logros obtenidos tras la ardua jornada, sè que ahì està. Sè que perdonas mi ausencia, el perderme tus juegos, tus làgrimas, tu tiempo no compartido. Todo mi esfuerzo, la alegria de vivir, las ganas de luchar ante las adversidades tienen un solo nombre: XIMENA.

ÍNDICE.

Introducción	3
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Objetivos.....	13
Material y Métodos.....	14
Análisis Estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28
Hoja de recolección de datos.....	32

ANTECEDENTES.

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida caracterizada por un compromiso multisistémico y la presencia de auto anticuerpos, los órganos que pueden verse afectados más frecuentemente son el riñón y el sistema nervioso central, en la presente investigación nos enfocaremos a las alteraciones neurológicas asociadas a esta enfermedad(1).

En la literatura inglesa, las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas de LES han sido reportadas como vasculitis del sistema nervioso central (SNC), lupus del SNC, neurolupus, lupus neuropsiquiátrico o cerebritis lúpica; el término "lupus SNC" es inapropiado porque el sistema nervioso periférico puede estar implicado, el término "neuro" no incluye las manifestaciones psiquiátricas y el término "cerebritis" y "vasculitis" implican procesos inflamatorios que no siempre están presentes (2)..

El término "lupus neuropsiquiátrico" incluye los síndromes neurológicos del sistema nervioso central, periférico y autonómico observados en pacientes con LES en los cuales otras causas han sido excluidas. Estas manifestaciones pueden preceder el inicio del lupus u ocurrir durante el transcurso del mismo, pueden presentarse durante periodos de actividad o de inactividad y pueden presentarse como eventos neurológicos simples o múltiples en el mismo individuo(1,2).

En abril de 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) presentó la definición de casos y las recomendaciones para el diagnóstico por laboratorio e imagen, de 19 síndromes neuropsiquiátricos observados en LES. Los casos se definen en base a una descripción clínica básica delineada por reglas y métodos de averiguación, exclusión y asociación. La definición estructural del cerebro y estudios neurofisiológicos sirven como criterios para síndromes específicos y son recomendados en otros para excluir condiciones que pueden tener la misma presentación clínica. Se hace el diagnóstico de síndrome de lupus neuropsiquiátrico si se conoce la definición de dicho caso agregado a 3 ó más de los criterios del ACR para LES, en caso de no contar con suficientes criterios se deberá clasificar como posible (2,3).

Los síndromes neuropsiquiátricos se incluyen en dos grupos:

1. Los que afectan al sistema nervioso central (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndromes desmielinizantes, cefalea que incluye migraña e hipertensión intracraneana benigna, alteraciones del movimiento, mielopatía, convulsiones, estado confusional agudo, ansiedad, disfunción cognitiva, alteraciones del comportamiento y psicosis).

2. Los que afectan al sistema nervioso periférico (desmielinización aguda inflamatoria, mononeuropatía, miastenia gravis, neuropatía, plexopatía, polineuropatía)(3).

Las complicaciones del sistema nervioso central ocurren en 9% a 45% de los pacientes con LES pediátrico y adulto. La prevalencia de lupus neuropsiquiátrico (NPLSLE) presenta un rango de entre 14 y 75% por la inconsistente clasificación y selección de pacientes en centros de referencia, la alteración cognitiva es la más frecuentemente hallada con rangos de 21 a 66%, las alteraciones psiquiátricas manifestadas en LES presentan un rango de 20-70%, la cefalea del 39% y los eventos cerebrovasculares del 3 al 19%(4,5).

A pesar de las manifestaciones neurológicas dramáticas, los hallazgos histopatológicos en NPLES son generalmente mínimos, con un cerebro aparentemente normal y cambios predominantes no específicos(6).

En reportes recientes, el mecanismo de vasculopatía del SNC en pacientes con LES es atribuido a activación intravascular del complemento que permite la adhesión entre neutrófilos y/o plaquetas y endotelio, resultando en leucotrombosis en la microvasculatura (fenómeno de Shwartzman). La vasculopatía blanda, la hialinización vascular, la tortuosidad de vasos, la proliferación vascular y la gliosis perivascular, son probablemente los hallazgos microscópicos más comunes, pero no específicos(7).

Estudios histopatológicos de cerebro han enfatizado la presencia de microinfartos vasculares los cuales ciertamente no definen la enfermedad, sin embargo, infartos

Ha sido incluida por muchos autores como una manifestación clínica mayor en LES, habitualmente es de origen vascular, de tipo tensional, y en muchos casos es benigna, pero ocasionalmente puede ser secundaria a daño renal, hipertensión o terapia esteroidea. Marcus y Hopkinson, en el año de 1992 estudiaron la prevalencia a largo plazo de la cefalea en pacientes con LES comparada con un grupo control y encontró que 34% y 27% del grupo de LES sufren de migraña y cefalea no migrañosa al mismo tiempo comparada con 16 a 18% del grupo control, la prevalencia en general es del 40% al 66% pudiendo ser afectada por la edad, el sexo, el nivel de educación, el nivel de ingresos, lugar de residencia y los factores climáticos, no encontraron correlación entre la cefalea y la expresión o la gravedad de la enfermedad. La cefalea es casi exclusivamente migrañosa con o sin aura en 38% y episódica o tensional crónica en 36%, la combinación de ambas se ve en 10%. La migraña tiene una prevalencia a un año del 15% en mujeres y 6% en hombres. La prevalencia del tipo tensional varía del 30 al 80%. (13).

Los movimientos coreiformes son mas frecuentes en niñas y pueden iniciar antes o después del diagnóstico de LES, estos movimientos tienden a ser bilaterales y han sido asociados con traumatismos (13,14).

Se estima que la frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas tiene un rango de 25 a 70% dependiendo de la población estudiada, los criterios de inclusión, los métodos de diagnóstico usados y el periodo de observación. No está bien claro si las alteraciones psiquiátricas deben ser consideradas como una manifestación del lupus en el SNC o pueden ser reflejo de la incidencia psicológica de una enfermedad crónica. Aunque existen evidencias de que los pacientes con LES no difieren de otros pacientes con enfermedades crónicas en cuanto a la presentación de los síntomas psiquiátricos, no está claro si la psicopatología mostrada por los pacientes con LES es una manifestación directa del proceso de la enfermedad o una consecuencia de alteraciones físicas y disfunción psicológica.(5,14)

Hay diversos reportes que sugieren que la actividad de la enfermedad y las manifestaciones psiquiátricas son fenómenos independientes, aunque algunos estudios encuentran una alta prevalencia de síntomas psiquiátricos en los episodios agudos asociados con dificultades sociales derivadas de la exacerbación de la enfermedad. Los reportes de alteraciones psiquiátricas incluyen psicosis atípicas o reactivas, alteraciones

esquizofrénicas, alucinaciones, alteraciones de ansiedad, fobias y depresión. La psicosis franca ocurre solo en 5% a 15% (15). La trombosis venosa o arterial puede ocurrir como resultado de vasculitis en SNC activa o como resultado del anticoagulante lúpico o anticuerpos antifosfolípidos. La trombosis de la vena cerebral, aunque rara, debe considerarse en pacientes con LES y compromiso en SNC, cefalea severa o que no remite y/o anticuerpos antifosfolípidos. (1,16)

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en 2002 fueron valorados los 8 dominios cognitivos como parte de la evaluación del paciente con lupus para detectar deterioro cognitivo, se encontró que las áreas del aprendizaje(86%) y el nivel conceptual de abstracción (81%) fueron las más afectadas, siguiendo en orden de importancia la memoria, vía espacial, capacidad de síntesis y análisis; es decir, que en el 100% de los pacientes revisados con o sin antecedente de neurolupus su función cognitiva está alterada en uno o varios dominios en menor o mayor grado, con una frecuencia en este hospital del 12 al 81% de acuerdo al dominio afectado (17).

Los exámenes de laboratorio no presentan suficiente sensibilidad o especificidad para incluir o excluir el diagnóstico. Los niveles de hemoglobina, leucocitos y velocidad de sedimentación globular son normales en 83%, 58% y 35% de los casos respectivamente. Las alteraciones en líquido cefalorraquídeo incluyen pleocitosis, elevación del nivel de proteínas, elevación en la concentración de IgG y la presencia de bandas oligoclonales IgG. Algunos estudios han demostrado el aumento en los niveles de IL6, IL1, IL8 e interferón γ . En estudios recientes se han encontrados neurofilamentos(NFL), los cuales son las principales estructuras de las neuronas y proteínas ácidas fibrilares gliales (GFAP) que son estructuras elementales de los astrocitos, siendo 51 veces mas alto que en los pacientes sanos. Existe una correlación significativa entre los niveles de IL6 y NFL, lo cual indica que la IL6 media la destrucción neuronal que ocurre durante el neurolupus. La presencia de bandas oligoclonales IgG en el LCR y de IL6 en estos pacientes, sugieren una interacción directa de esta citocina con la infiltración de linfocitos B al cerebro. La presencia de la elevación de IL8, producida por los monocitos y las células endoteliales, ejerce un mecanismo protector con respecto a la degradación neuronal, regulando el impacto de la IL6.(8). El valor predictivo positivo de un líquido cefalorraquídeo anormal es solo del 37%, lo que refleja su pobre especificidad.(18)

Los hallazgos de la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo pueden ser anormales en 29 a 59% de los casos, el hallazgo más común es atrofia cerebral, pero los infartos, las calcificaciones cerebrales, hemorragias, abscesos o meningitis pueden ser visualizadas. La TAC no tiene sensibilidad para las presentaciones no focales en presencia de convulsiones, alteraciones cognitivas, estados confusionales, depresión mayor o manifestaciones neuropsiquiátricas serias. Es un método claramente inferior para valorar anatómicamente al NPLES y debe usarse sólo cuando la resonancia electromagnética (RMN) no está disponible, no es tolerado o está contraindicado.(7,19).

Las anomalías en RMN, han sido mostradas en 33 a 100% en pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas y en 16-53% en los que no presentan alteraciones neuropsiquiátricas(2). Antes de la introducción de la RMN no existía un método consistente para la identificación de lesiones cerebrales localizadas. La RMN es actualmente la modalidad de imagen más confiable para evaluar las lesiones cerebrales asociadas a LES, sin embargo es muy difícil diferenciar las lesiones que indican NPLES activo de las lesiones crónicas relacionadas o cambios no relacionados a LES. Las anomalías están presentes en más del 75% de los pacientes con LES con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) y la prevalencia y severidad de estos cambios son mayores que en los pacientes con LES sin este síndrome. Las lesiones encontradas con mayor frecuencia son infartos, lesiones pequeñas de la sustancia blanca, hiperdensidad en la sustancia blanca periventricular, anomalías difusas de la sustancia blanca y atrofia cortical. La atrofia cerebral es el hallazgo más frecuente, tiende a ser superficial con crecimiento ventricular, en la región supratentorial (20).

Un foco hiperintenso en T2 es la alteración más comúnmente reportada. La tomografía computarizada con emisión simple de fotones (SPECT) provee una alta sensibilidad y detecta anomalías superiores al 90% de los pacientes con compromiso neuropsiquiátrico, sin embargo, cuenta con una baja especificidad. Los hallazgos encontrados son áreas difusas en parche de hipoperfusión. Las alteraciones en la perfusión observadas son más comunes en el territorio de la arteria cerebral media afectando el lóbulo parietal (65-80%), y lóbulo frontal (57-65%) así como los lóbulos parietales (46-57%) y los ganglios basales (12-30%). La utilidad se basa en el hecho de que podemos detectar y medir el daño cerebral no evidente por otras técnicas de

neuroimagen, determinar si la alteración cognitiva tiene una base orgánica y determinar si la lesión observada en la RMN representa un daño cerebral serio o no; combinada con la RMN da un excelente detalle anatómico del cerebro, la combinación de estas dos técnicas de imagen pueden usarse para predecir las alteraciones neurológicas después de la terapia con esteroides y de esta forma, contribuir al mejor manejo de NPLES. El electroencefalograma (EEG) muestra alteraciones corticales difusas, con enlentecimiento, disminución de la amplitud y aparición sensitiva de alteraciones convulsivas, infartos lobares extensos, hemorragias del SNC y alteraciones del movimiento. Resulta anormal en 87% de los pacientes con NPLES definido, 74% con probable y 28% de pacientes con LES sin síntomas neuropsiquiátricos. En general lo utilizamos para confirmar la presencia de crisis convulsivas, determinar alteraciones en cerebro cuando fallan otros métodos y confirmar la muerte cerebral, pero ello no confirma la presencia de NPLES cuando encontramos anomalías .(19,21-25).

La angioresonancia y la angiografía convencional pueden proveer información adicional concerniente a las alteraciones vasculares, aunque la estenosis arterial u oclusiones son raramente reportadas, para esto, se han considerado múltiples mecanismos, incluyendo coagulopatía, embolismo cardiogénico, aterosclerosis por el uso a largo plazo de esteroides y terapia anticoagulante o antiplaquetaria, vasculitis relacionada a infección o una combinación de estos procesos. Debe realizarse con radiocontraste cuando sea posible por mayor seguridad y menor precio. (25-28).

Actualmente solo la imagen anatómica, específicamente proporcionada por la RMN, puede ser recomendada para evaluar el NPLES, pero el resto de las técnicas deberán emplearse en pacientes específicos. Es recomendable que todos estos estudios sean interpretados por el radiólogo y el clínico y que las limitaciones de cada método sean entendidas y aceptadas (29,30).

Cuando un órgano mayor está comprometido deben utilizarse corticosteroides a dosis moderadas o altas (1-2mg/kg/día). En NPLES, la heterogeneidad de las manifestaciones neuropsiquiátricas, la frecuente asociación entre tales manifestaciones y otras evidencias de actividad de la enfermedad así como la variabilidad de la actividad de los marcadores del SNC, hacen que la evaluación de la eficacia de la terapia sea difícil. A pesar de que existen reportes de demencia asociada a esteroides y daño cognitivo

especifico, hay también estudio de casos reportados que sugieren un efecto benéfico de los esteroides sobre la función cognitiva. Diversos estudios longitudinales no han encontrado una relación negativa significativa entre las dosis de esteroides y la función cognitiva.(31).

El uso de pulsos de ciclofosfamida (CFM) mejora el pronóstico para muchos de los casos de NPLES. El incremento del riesgo en los efectos colaterales de los pacientes tratados con CFM está asociado con la dosis en sí. Altas dosis han sido asociadas con significativa morbilidad incluyendo algunas infecciones y disfunción ovárica.(32)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál son las principales alteraciones neurológicas en la población pediátrica con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"?

JUSTIFICACION

Las alteraciones neurológicas son junto con las alteraciones renales unas de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la enfermedad, y pueden cursar con complicaciones graves; sabemos que la prevalencia de lupus neuropsiquiátrico va del 14 al 75% en la población general, según la serie estudiada. Realizaremos este estudio de carácter exploratorio con la finalidad de conocer las características de nuestra población y en base a estos resultados diseñar un protocolo prospectivo en esta área de la enfermedad.

OBJETIVOS

GENERAL

Describir las principales alteraciones neurológicas en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico entre julio 1999 a julio 2004 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

PARTICULARES

Describir la alteración neurológica más frecuente en los pacientes pediátricos con lupus eritematoso sistémico.

Describir los hallazgos más frecuentes en el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes.

Describir los hallazgos más frecuentes en los estudios de gabinete (tomografía computada de cráneo, electroencefalografía, SPECT, resonancia magnética de cráneo y angiorresonancia).

Estudiar la posible relación entre la actividad de la enfermedad por medio del índice SLEDAI (Systemic lupus erythematosus disease activity index) con la presencia de alteraciones neurológicas.

MATERIAL Y METODOS

Se realizará un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

Definición del universo: Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico manejados por la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico (CEDI) del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre julio 1999 a julio 2004.

Tamaño de la muestra: Número de casos obtenidos durante la revisión de los registros del Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico que presentaron alguna alteración neurológica en el periodo de tiempo ya referido, la cual fue de 276 pacientes.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en base a los criterios de 1997 del American College of Rheumatology (ACR) menores de 18 años que hayan acudido al Hospital Infantil De México Federico Gómez a las áreas de consulta externa de la Clínica de Enfermedades por Daño Inmunológico, urgencias u hospitalización entre julio 1999 a julio de 2004.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de sobreposición que incluyan lupus eritematoso sistémico así como pacientes con diagnóstico de lupus incompleto.

Criterios de eliminación.

Fueron eliminados aquellos pacientes con expediente incompleto.

Variables.

Edad: Será consignada en años y meses.

Género: masculino y femenino

Edad al momento del diagnóstico: Será consignada en años y meses

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la primera alteración neurológica: será consignada en meses.

Alteraciones neurológicas.

Alucinaciones

Paranoia

Crisis convulsivas

Depresión

Dificultad para la concentración y remembranza.

Labilidad emocional

Síndrome cerebral orgánico: desorientación, pérdida de la memoria, deterioro intelectual progresivo.

Cefalea lúpica

Alteraciones de pares craneales

Alteraciones visuales

Corea.

Exámenes de laboratorio.

Velocidad de sedimentación globular: consignada en milímetros por hora.

Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica: consignadas en

UI.

Fosfatasa Alcalina: consignada en UI.

Deshidrogenasa láctica: consignada en UI.

Urea: consignada en mg/dl.

Sodio: consignado en mEq/Lt.

Exámenes inmunológicos.

Anticuerpos antinucleares: Consignados en títulos de dilución.

Anticuerpos anti-DNA: consignados en UI/WHO

Fracciones del complemento C3 y C4: consignadas en mg/dl.

Anticardiolipinas: se reportan como negativo, positivo alto, moderado o bajo, de acuerdo al laboratorio de referencia.

Líquido cefalorraquídeo.

Color

Número de leucocitos.

Proteínas (concentración).

Glucosa (concentración).

Tinción de Gram

Anticuerpos antinucleares, expresados en títulos de dilución.

Anticuerpos anti DNA, expresados en UWHO/ml.

C3, C4, expresados en mg/dl.

Exámenes de gabinete

Tomografía computada de cráneo: se describirán los hallazgos anatómicos encontrados.

Resonancia magnética nuclear. se describirán los hallazgos anatómicos encontrados.

Electroencefalograma: Se reportaran los hallazgos referidos.

Angiorresonancia: se describirán los hallazgos anatómicos encontrados.

SPECT: se describirán los hallazgos anatómicos encontrados.

Tratamiento:

Se referirán las dosis de los siguientes fármacos en el momento de la aparición de las alteraciones neurológicas.

Prednisona

Metilprednisolona

Cloroquina

Hidroxicloroquina.

Ciclofosfamida.

Azatioprina

Bloqueador solar

Alteraciones asociadas.

Se consignará si hay afección concomitante en:

Piel y mucosas.

Pulmón

Corazón

Nefropatía lúpica.

Alteraciones hematológicas

Hepáticas.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará un análisis descriptivo con medidas de tendencia central para las variables cuantitativas (promedio, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar, desviación intercuántica, límites inferior y superior) según la escala de medición y dispersión.

Se empleará regresión lineal simple para buscar correlación entre variables utilizando el programa estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 276 pacientes, de los cuales 41 cursaron con alteraciones neurológicas (14.8%), de estos pacientes 12 fueron del sexo masculino y 29 del sexo femenino (relación 2.4:1; M:H) se encontró una edad promedio al inicio de las alteraciones neurológicas de 12.2 años (7 a 18 años) (gráficos 1 y 2).

GÉNERO



GRÁFICO 1

DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR EDAD Y GÉNERO

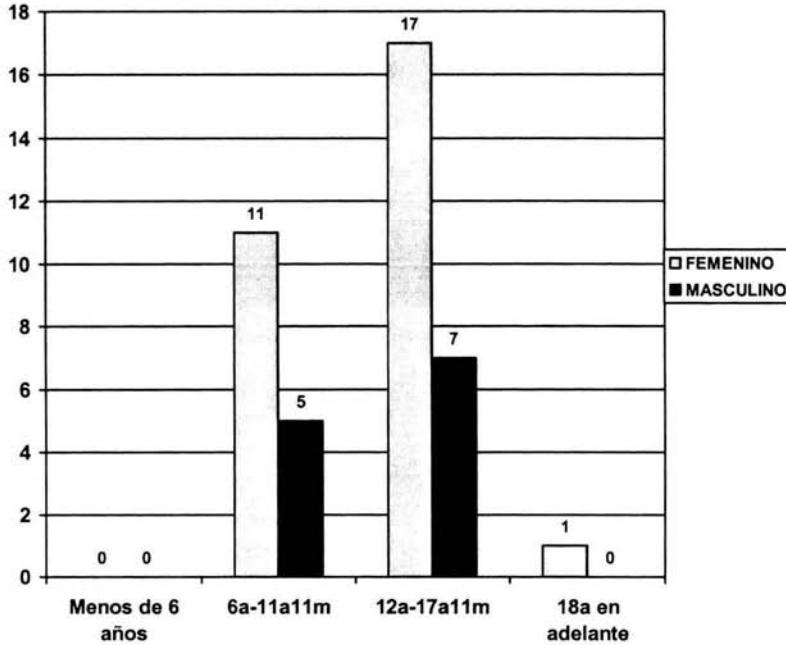
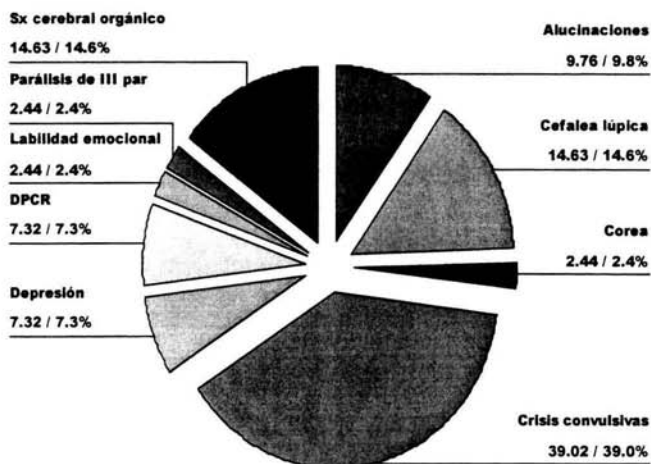


GRÁFICO 2

Con respecto a las alteraciones neurológicas reportadas en los cinco años de revisión, encontramos que la alteración más común fue crisis convulsivas (16 casos) en un 39.00%, de estas, 11 correspondieron a tipo tónico clónico generalizadas y 5 a parciales secundariamente generalizadas; seguidos de cefalea lúpica y síndrome cerebral orgánico (6 casos) 14.6%, se ejemplifica en el gráfico 3.

PRINCIPALES ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

1999-2004



DPCR=Dificultad para la concentración y remembranza.

GRÁFICO 3

El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico y la aparición de las alteraciones neurológicas fue de 4.85 meses \pm 6.43, (0m-36meses).

Exámenes de laboratorio.- Con la finalidad de evaluar la posible influencia de otros factores diferentes a lupus eritematoso sistémico como causantes de alteraciones neurológicas, se consignaron los valores de transaminasa glutámico oxalacética, glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, glucosa sérica, urea y electrolitos sericos en el momento de la aparición de alteraciones neurológicas (TABLA 1).

TABLA 1. Parámetros de laboratorio

PARÁMETRO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	MEDIA	DS
TGO	12.00	443.00	58.82	76.60
TGP	12.00	237.00	52.56	48.15
DHL	98.00	1575.00	316.97	306.34
FA	54.00	302.00	134.00	65.22
GLUCOSA SÉRICA	60.00	169.00	91.32	17.15
UREA	3.40	68.00	37.33	14.28
SODIO	125.00	154.00	140.05	5.06

TGO=transaminasa glutámico oxalacética, TGP=transaminasa glutámico pirúvica, DHL=deshidrogenasa láctica, FA=fosfatasa alcalina.

Solamente un paciente presentó hiponatremia (125meq/L), y otro hipernatremia (154meq/L), ambos casos presentaron crisis convulsivas tónico clónico generalizadas que una vez corregido el desequilibrio hidroelectrolítico no volvieron a presentarse, en el grupo restante los niveles séricos de sodio fueron normales. Con respecto a posible alteración hepática que pudiera condicionar encefalopatía, algunos de estos pacientes cursaron con transaminasemia y elevación de fosfatasa alcalina, sin embargo no presentaron ningún dato clínico que sugiriera esta posibilidad. En cuanto a los niveles de glucosa sérica se encontraron dentro de límites normales. Ningún paciente cursó con datos de encefalopatía urémica.

Se consignó también el valor de velocidad de sedimentación globular al inicio de las alteraciones neurológicas, con un mínimo de cero y un máximo de 41.00 mm/h, (media 22.41 +- 11.59).

Exámenes inmunológicos.- fueron consignados en el momento de aparición de alteraciones neurológicas, con los siguientes resultados: Anticuerpos antinucleares con una media de 1:919 +- 844.71, (0- 1:5120); anticuerpos anti-DNA con una media de 548.33 +-328.30, (0- 1035.20 UWHO/d); fracción C3 del complemento con una media de 57.62 +- 29.80, (<20 - 119.00 mg/dl); y fracción C4 del complemento con una media de 13.90 +- 6.53 (5- 28.02 mg/dl).

Líquido cefalorraquídeo.- Se registraron los siguientes parámetros de líquido cefalorraquídeo: color, leucocitos, polimorfonucleares, mononucleares, concentración de proteínas, concentración de glucosa, tinción de gram, cultivo de líquido, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-DNA y fracción C3 y C4 del complemento. Con respecto al color, se reportó transparente en 37 pacientes, y xantocrómico en 4, sin ninguna alteración en el resto de los componentes (tabla 2).

TABLA 2. PARÁMETROS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.

PARÁMETRO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	MEDIA	DS
LEUCOCITOS	0	4500.00*	112.07*	702.41*
PMN	0	4410.00*	107.75*	688.69*
MONONUCLEARES	0	1080*	26.44*	168.65*
PROTEÍNAS	13.00	400.00	58.09	60.27
GLUCOSA	23.00	95.00	54.60	17.51
ANA	0	1:1280	1:111.73	203.45
ANTI-DNA	0	1035.20	548.33	328.30
C3	0	110.00	31.34	27.18
C4	.28	85.00	16.89	19.09

*Debido a que el valor máximo es muy lejano al mínimo la media y la desviación estándar son dispares. PMN= polimorfonucleares, ANA= anticuerpos antinucleares, ANTI-DNA= anticuerpos anti-DNA, C3= fracción C3 del complemento, C4= fracción C4 del complemento.

Exámenes de gabinete.- De los 41 pacientes con alteraciones neurológicas, únicamente a los que presentaron crisis convulsivas (16 pacientes) se les realizó electroencefalograma, en 14 casos se reportó disfunción generalizada, y en 2 se reportó como normal. En 10 casos se realizó tomografía computada de cráneo la cual reportó edema generalizado en 7 casos y normal en 3. En 5 casos se realizó angiorresonancia, la cual reportó lesiones sugestivas de vasculitis en ganglios de la base en 3 casos y en dos se reportó como normal.

Ninguno de los pacientes con cefalea lúpica (6 casos) tuvo electroencefalograma, solamente se realizó tomografía computada en 2, la cual reportó atrofia cortical en uno, y normal en el segundo caso. A los cuatro casos restantes se les realizó angiorresonancia la cual reportó lesiones sugestivas de

vasculitis en ganglios basales en dos casos, y dos reportados como no compatible con vasculitis. A uno de los pacientes en quienes se reportó vasculitis en ganglios basales por angiorrisonancia también se le realizó SPECT cerebral, el cual corroboró la información previa.

Se realizó electroencefalograma y tomografía computarizada a 3 casos de los pacientes con síndrome cerebral orgánico, el cual se reportó como normal y SPECT en dos de los casos los cuales fueron reportados como compatibles con lesiones por vasculitis en la región de los ganglios basales.

En los pacientes con alucinaciones, las cuales fueron principalmente de tipo auditivo, se realizó SPECT cerebral reportándose como normales

En el paciente con parálisis del tercer par, se realizó resonancia magnética nuclear, siendo esta normal y el SPECT se reportó como no concluyente.

En los pacientes con labilidad emocional, depresión y corea no se realizaron exámenes de gabinete, únicamente fueron valorados por el servicio de psiquiatría.

Tratamiento.- En cuanto al tratamiento se consignaron las dosis de los fármacos empleados en el momento de la aparición de alteraciones hepáticas, el promedio para cada uno de ellos es el siguiente: Azatioprina 1.89 +- .85 mg/kg/día, prednisona 34.75 +- 23.89 mg/día, cloroquina 2.52 +- 1.99 mg/kg/día, hidroxicloroquina 5.90 +- 2.01 mg/kg/día, dosis acumulada de metilprednisolona 111.95 +- 88.74 mg/kg/dosis, dosis acumulada de ciclofosfamida 2073.17 +- 3722.08 mgm2scdosis.

Se realizó regresión lineal simple para correlacionar los valores de SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) con los valores de anticuerpos antinucleares, anti-DNA, C3 y C4 de líquido cefalorraquídeo, se encontró correlación positiva entre SLEDAI y anti-DNA, con el resto de los parámetros fue negativa.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, más frecuentemente asociadas con alteraciones neurológicas fueron nefropatía lúpica clase IV (15 pacientes) en el 36.58%, seguida por alteraciones hematológicas (16 pacientes) en el 39.02%, destacando la anemia hemolítica (11 pacientes) 26.8%. Las manifestaciones cutáneas se asociaron en 4 pacientes, 9.75%.

DISCUSION

La frecuencia de alteraciones neurológicas en la presente investigación fue de 14.8%, la cual es similar a lo reportado en la literatura (9-45%) (4,5).

La principal alteración neurológica reportada en esta revisión fueron crisis convulsivas (39.0%), predominando el tipo tónico clónico generalizado; Kwon Lee y Mok Chu en el 2001 reportaron que las crisis convulsivas ocupan el segundo lugar en manifestaciones después del síndrome orgánico cerebral, que en el presente estudio, junto con la cefalea lúpica ocuparon el segundo lugar (11-12).

De los pacientes estudiados en el momento de la aparición de las alteraciones neurológicas, los valores de SLEDAI fueron superiores a 8 (indicando actividad de la enfermedad) en 37 pacientes (90.24%), lo cual concuerda con lo reportado en el año 1999 por el Comité de nomenclatura de lupus neuropsiquiátrico y con los registros de Loukkola y Ainiala en el 2001 y Sibbit en el 2002 quienes refieren que la presencia de alteraciones neurológicas se asocia a actividad de la enfermedad (2-9).

En cuanto a las alteraciones en líquido cefalorraquídeo, lo que predominó fue el reporte de líquidos cefalorraquídeos normales en cuanto a su composición química, sin embargo con exámenes inmunológicos positivos, estos resultados son concordantes con la poca especificidad reportada por Trysberg y cols en el año 2000 (18).

Con respecto a los exámenes de gabinete, se realizó electroencefalograma en 14 casos el cual reportó disfunción generalizada, lo cual es compatible con la sintomatología (crisis convulsivas), con respecto a la zona más frecuentemente afectada, en la presente serie, fueron los ganglios basales, la cual se reporta en la literatura (Calabresse y Sibbit) como segundo lugar después de las lesiones de los lóbulos parietales. (19-27).

Todos nuestros pacientes se encontraban recibiendo terapia esteroidea en el momento de la aparición de las alteraciones neurológicas, lo cual en un

momento dado pudiera influir en las mismas, sin embargo no es el objetivo de este estudio determinar si las alteraciones neurológicas pueden ser o no secundarias al tratamiento esteroideo, sino unicamente describir su presentación. (30).

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones neurológicas reportadas en este estudio fue del 14.8% en cinco años, la cual entra en el rango reportado en la literatura.
2. La alteración neurológica más frecuente en esta revisión fueron las crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas, seguidas por crisis convulsivas parciales, quedando en segundo lugar el síndrome orgánico cerebral y la cefalea lúpica. Es importante señalar que 5 de estos pacientes esta manifestación clínica fue el dato inicial del lupus eritematoso sistémico.
3. La zona más frecuentemente afectada en los exámenes de gabinete (angiorresonancia, SPECT), fueron los ganglios basales.
4. No se encontró correlación positiva entre los exámenes inmunológicos del líquido cefalorraquídeo y el SLEDAI, sin embargo 90.24% de los pacientes presentaron SLEDAI por arriba de 8 en el momento de la aparición de las alteraciones neurológicas, lo cual nos habla de una posible asociación entre actividad de la enfermedad y predisposición para el desarrollo de alteraciones neurológicas.
5. Es conveniente la realización a posteriori de un estudio prospectivo, controlado, con la finalidad de lograr determinar más claramente las herramientas diagnósticas de alteraciones neurológicas en lupus eritematoso sistémico, por su gran frecuencia, y por el hecho de que hasta el momento no existe ningún método diagnóstico preciso.

BIBLIOGRAFIA

1. Quintero Del Río AI, Miller V. Neurologic symptoms in children with systemic lupus erythematosus. *J Child Neurol* 2000;15:803-807.
2. ACR AD HOC Committee on neuropsychiatric lupus nomenclature. The american college of rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4):599-608.
3. Loukkola J, Ainiala H, Peltola J, y col. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496-500.
4. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J. Validity of the new american college of rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis care research* 2001; 45:419-423.
5. Sibbitt W, Brandt J, Jonhson C y col. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology*; 2002;29:1536-422.
6. Seguí J, Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, y col. Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study of active and inactive stages of the disease. *Lupus*, 2000;9:584-588.
7. Jönsen A, Bengtsson A, Nived O, Stufelt G. Outcome of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus within a defined swedish population: increased morbidity but lo mortality. *Rheumatology* 2002;41:1308-1312.
8. Trysberg E, Nylén K, Rosengren L, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(10):2881-2887.

9. Hajj-Ali R, Furlan Anthony, Abou-chebel A, Calabrese L. Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term followup. *Arthritis Rheum* 2002;47(6):662-669.

10. Mok Chiu C, Sing Lau C, Woon Sing Wong R. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatology* 2001, 28:766-71.

11. Kwon Lee M, Han Kim J, Ryun Kang H. Systemic lupus erythematosus complicated with cerebral venous sinus thrombosis; *J. Korem Med Sei*; 2001;6:51-4.

12. Chiu Mok C, Woon Sing Wong R, Sing Lau C. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:766-71.

13. Sfikakis P, Mitsikostas D, Manoussakis MN, y col. Headache in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Br J Rheum* 1998;37:300-303.

14. Omdal R, Waterloo K, Klodingsnes W y col. Somatic and psychological features of headache in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:772-779.

15. Galanaud D, Dormont D, Marsault C. Brain MRI in patients with past lupus-associated chorea. *Stroke* 2000;31:3079-3082.

16. Uziel Y, Laxer R, Blaser S, y col. Cerebral veins thrombosis in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1995;126:722-7.

17. Faugier E, Velázquez R, Carreño R. Frecuencia de deterioro cognitivo en pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis. División de Estudios de Posgrado. Universidad Nacional Autónoma de México; 2003.

18. Trysberg E, Carlsen H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000;9:498-503.
19. Calabrese LH, Duna G, Lie T. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40(7):1189-1201.
20. McCune J, Macquire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988;31(2):159-166.
21. Oku K, Atsumi T, Furukawa S, y col. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology* 2003;42:773-777.
22. Stoppe G, Wildhagen K, Seidel J, y col. Positron emission tomography with neuropsychiatric lupus erythematosus. *Neurology* 1990;40:304-308.
23. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2026-2038.
24. Robbins M, Kornguth S, Bell C, y col. Antineurofilament antibody evaluation in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1988;31(5):623-631.
25. Moritani T, Shrier D, Numaguchi Y, y col. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Acad Radiol* 2001;8:741-753.
26. Bosma GP, Rood M, Huizinga J, y col. Detection of cerebral involvement in patients with active neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by the use of volumetric magnetization transfer imaging. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2428-2436.

27. Sibbitt WL, Brooks W, Haseler L, y col. Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):1810-1818.

28. Bell C, Partington C, Robbins M, y col. Magnetic resonance imaging of central nervous system lesions in patients with lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1991;34(4):432-441.

29. Huizinga T, Steens S, Buchem MA. Imaging modalities in central nervous systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:383-388.

30. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, y col. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 200;9:573-583.

31. Denburg S, Carbotte R, Denburg J. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 37(9):1311-1320.

32. Stojanovich L, Stojanovich R, Kostich V, Dzijolich E. Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study). *Lupus* 2003;12:3-7.

MODELO DE CAPTACION DE DATOS

Tratamiento de neurolupus en pacientes pediátricos

Fecha de recolección _____

No. Expediente: _____

Edad: _____ Sexo: F M

Edad al momento del dx: _____

Tiempo transcurrido entre el dx y la aparición de la primera alteración neurológica: _____

Primera alteración neurológica (marcar con una X)

Alucinaciones

Paranoia

Convulsiones

Depresión

Dificultad para la concentración y remembranza

Labilidad emocional

SX cerebral orgánico (desorientación, pérdida de la memoria, deterioro intelectual progresivo).

Cefalea lúpica

Alteraciones de pares craneales(mencionar) _____

Alteraciones visuales

Corea

Tiempo transcurrido entre la aparición de la primera alteración neurológica y una segunda (en caso de existir): _____

Segunda alteración neurológica (marcar con una X)

Alucinaciones

Paranoia

Convulsiones

Depresión

Dificultad para la concentración y remembranza

Labilidad emocional

SX cerebral orgánico (desorientación, pérdida de la memoria, deterioro intelectual progresivo).

Cefalea lúpica

Alteraciones de pares craneales(mencionar) _____

Alteraciones visuales

Corea

Exámenes de laboratorio

Lab	Al Dv de LES	1era alt neurol	Inicio del tv para neuroLES	A los 3 meses	A los 6 meses	A los 9 meses	A los 12 meses
RD							
Leucocitos							
Linfocitos totales							
Plaquetas							
VSG							
Plaquitas							
BD							
BI							
TGO							
TGP							
FA							
DHL							
Albúmina							
Globulinas							
Urea							
Creatinina							
Cloro							
Sodio							
Potasio							
Calcio							
Magnesio							
Proteinuria orina 24 horas							
Dep de Cr en orina 24 hrs							
Albuminuria (FGO)							
Leucocituria (FGO)							
Hematuria (FGO)							

EXAMENES INMUNOLÓGICOS

LAB							
ANA							
Anti-DNA							
C3							
C4							
Anti-Ro							
Anti-La							
Anti Sm							
Virus (especificar)							

Pruebas de laboratorio

Parámetro	Al Dx de LE	1era año de vida	Inicio de la vida para niños < 5 años	A los 2 años de vida	A los 6 meses de vida	A los 9 meses de vida	A los 12 meses de vida
Color							
Leucocitos							
PMN							
Mononucleares							
Proteínas							
Glucosa							
Gram							
Cultivo							
ANA							
Anti DNA							
C3							
C4							

EXAMENES DE GABINETE

TAC

Fecha de realización	Hallazgos

RMN

Fecha de realización	Hallazgos

Angiogramografía

Fecha de realización	Hallazgos

SPECT cerebral

Fecha de realización	Hallazgos

Tratamiento

Fármaco	Tiempo entre el inicio del síntoma y el diagnóstico	Rango de dosis desde el inicio del fármaco
Azatioprina	neurologica	
Prednisona		
MPS		
Ciclosporina		
CLQ		
HCCLQ		
Bloqueador solar		
Otros		