

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS
EN POBLACIÓN PEDIATRICA CON LUPUS ERITEMATOSOS
GENERALIZADO CON AFECTACIÓN NEUROLÓGICA”**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

Dr. JUAN DE DIOS PEÑA GONZALEZ

ASESOR

Dra. Eunice Solís Vallejo

ASESOR METODOLOGICO

Dra. Yolanda Luna Sánchez



MEXICO, D. F.

FEBRERO 2005.

m341147



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTA TESIS NO SE
DE LA BIBLIOTECA

TÍTULO DE TESIS

“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO CON AFECCIÓN NEUROLÓGICA”

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

NOMBRE: Peña González

Juan de Dios

FECHA: 18/Feb/2005




Dr. José Luis Maramoros Tapia

Director de Educación e Investigación Médica

De la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"

Centro Médico Nacional La Raza


DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN


SUBCOMISIÓN DE EVALUACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


Dr. Mario González Vite

Profesor Titular del Curso de Especialización en Pediatría Médica

De la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"

Centro Médico Nacional La Raza


Dra. Eunice Solís Valtejo

Asesor de Tesis

Médico Reumatólogo Pediatra

Adscrito al Departamento de Reumatología Pediátrica

De la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"

Centro Médico Nacional La Raza


Dr. Juan de Dios Peña González

Residente de 4º año de la Especialidad de Pediatría Médica

De la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza"

Centro Médico Nacional La Raza

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Por darme siempre lo inesperado y las fuerzas para superarlo.

A Mis Padres: Braulio y Guadalupe, por su amor infinito, comprensión y creer en mí.

A Mi Preciosa Hija: Ivanna, mi fuente de fuerza, ilusión y esperanza por seguir adelante, te quiero .

A Mis Hermanos: Braulio, Lupis, Moni, Chuco, Edgar y Luz María, por su apoyo incondicional.

A Mi asesor Dra. Eunice Solis, por brindarme su tiempo, y compartir su experiencia, conocimientos y paciencia para la realización de este proyecto.

ÍNDICE

Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	17
Objetivo del estudio.....	18
Metodología.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	23
Conclusión.....	25
Gráficos.....	26
Bibliografía.....	33

RESUMEN

Título

Prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en población pediátrica con Lupus Eritematoso Generalizado con afectación neurológica

Objetivo

Relacionar la presencia de anticuerpos anticardiolipinas en el paciente pediátrico con antecedente de Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) con afectación neurológica

Material y Métodos

Se realizó un estudio de revisión de casos, retrospectivo, prolectivo, transversal, observacional, descriptivo, en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza. Se incluyeron expedientes de pacientes pediátricos (menores de 16 años de edad) de la consulta externa de Reumatología Pediátrica con antecedente de Lupus Eritematoso Generalizado con afección neurológica del periodo comprendido de marzo de 1999 a diciembre del 2004 relacionando la presencia de anticuerpos anticardiolipinas.

Resultados

Se encontraron a un total de 26 pacientes con Lupus Eritematosos Generalizado con afección neurológica, de los cuales 6 se excluyeron por exceder el rango máximo de edad, de los 20 pacientes restantes 17 fueron del sexo femenino y 3 del masculino, se presento una defunción, la edad promedio fue de 12 años, los síntomas que con mayor frecuencia se encontraron fueron crisis convulsivas y cefalea. La prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas reportada fue de 45% sin embargo no se efectuaron en 8 pacientes por no contar con el estudio en el momento oportuno.

Conclusiones

Se concluyo en este estudio que el LEG predomina en el sexo femenino las manifestaciones neurológicas fueron, cefalea y crisis convulsivas, la prevalencia en pacientes con afección neurológica fue significativa a pesar de que no se efectuó el estudio en el 100% de los pacientes detectados. Por lo que es necesario que en un futuro se tenga en cuenta la realización de este estudio para diagnóstico .

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un padecimiento autoinmune crónico con componente inflamatorio importante que causa daño tisular por mecanismos inmunológicos en diferentes órganos, aparatos y sistemas. (1)

El término lupus proviene de la palabra latina que significa “lobo” y eritematoso que quiere decir “rojo”. Se aplicó este nombre porque se pensaba que la lesión de la piel se parecía a la mordedura de un lobo.(1)

En 1851 se describieron lesiones cutáneas en la piel por Cazenave, más tarde, el doctor Kaposi, dermatólogo en 1872, notó que los pacientes también presentaban compromiso de órganos internos (riñón, corazón, pulmón) (1). El término de LES fue incluido por el doctor William Osler, quien también en 1890 demostró que se podían encontrar enfermos sin lesiones de la piel pero con deterioro de órganos internos.(2) Probablemente Klinge fue quien habló del lupus como enfermedad del tejido conjuntivo en los años treinta; el conocimiento de que el lupus es una enfermedad de la colágena se debe a Klemper en 1942.(2)

Un hecho relevante en la historia del lupus fue el descubrimiento en 1948 de las células LE, lo que permitió que la enfermedad se diagnosticara con mayor frecuencia (no obstante, este examen se ha reemplazado por el de los anticuerpos antinucleares (ANA). (2)

En 1957 Holman y Kunkel fueron los primeros en describir autoanticuerpos dirigidos contra partículas del núcleo usando técnicas de inmunofluorescencia; descubrieron los anticuerpos anti ADN (casi al mismo tiempo que Watson y Crick el ADN de doble hélice). Desde 1957 se han encontrado más de 30 antígenos nucleares con los que reacciona el suero de pacientes con LES. Lo que sabemos actualmente es que el LES no es una enfermedad colágeno vascular, ni es una enfermedad limitada a los tejidos conjuntivos, es una enfermedad caracterizada por una disfunción fluctuante del sistema inmune, fuertemente asociada con anticuerpos antinucleares. (3)

Aunque se desconoce su etiología se han identificado factores básicos relacionados con LES:

a).- FACTORES GENETICOS.

*Presentación más frecuente en familiares de pacientes con LES que en la población en general.

*Mayor concordancia entre gemelos idénticos comparada con heterocigotos (60% Vs 9%).

*Asociación de LES con antígenos HLA clase II (HLA – DR2 Y DR3) tanto en raza blanca como en negra.

*Asociación de LES con enfermedades hereditarias por deficiencia de complemento C1r, C1s, C1 INH, C4, C2, C5 y C8; principalmente con deficiencia de C2. (1,2)

b).- FACTORES HORMONALES.

*Predomina en mujeres mas que en hombres una relación 7:1 Las mujeres y los hombres con LES tienen un aumento en la conversión del estrógeno y del estradiol a un metabolito con actividad estrogénica mantenida. Los estrógenos estimulan los timocitos, linfocitos, T CD4+ y CD8+, células B, macrófagos, la liberación de ciertas citokinas (IL 1 así como la expresión de moléculas HLA y de adhesión). Los niveles séricos de dehidroxiépandosterona (DEA) pueden estar bajos en pacientes con LES y se ha descrito hiper-prolactinemia y algunas anormalidades del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal en estos pacientes.

c).- FACTORES AMBIENTALES.

*La relación entre la exposición a la luz solar y el inicio o la exacerbación del LES.
(rayos ultravioleta)

*Relación entre infección (virus o bacterias) y la exacerbación del LES.

*Exposición ocupacional a metales pesados como cadmio, mercurio, oro y otros elementos relacionados con la producción de anticuerpos antinucleares como sílice, pesticidas y otros.

*Participación de medicamentos en la inducción de anticuerpos antinucleares y lupus: Hidralazina, procainamida, isoniaciada hidantoínas clorpromacina, metildopa, D-penicilamina, minociclina.

***Relación entre LES e implantes de silicona y desnutrición proteínico calórica así como alta ingesta de grasas saturadas. (1)**

d).- ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS.

El lupus eritematoso generalizado es primariamente una enfermedad con anomalías en la regulación inmune. Las siguientes son algunas de las anomalías descritas en este padecimiento:

- *Disminución de células T citotóxicas y células T supresoras (que normalmente inhiben la respuesta inmune).
- *Aumento de las células T helper o CD4+.
- *Activación policlonal de células B en etapas precoces de la enfermedad.
- *Defecto en la tolerancia de las células B relacionado a defectos en la apoptosis y/o deficiencia de complemento lo que conduce a una vida prolongada de células B.
- *Defecto en las señales celulares de las células inmunes, expresado por una respuesta aumentada frente al calcio con hiper-fosforilación y factor nuclear.(4)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos son muy variables; pueden iniciar de forma súbita con fiebre, que simula una infección aguda, o pueden hacerlo de manera insidiosa durante meses o años con episodios de fiebre y malestar general.(1) Los síntomas articulares como artralgias y poliartritis aguda los vemos en el 90% de los pacientes y pueden estar presentes durante años antes de que se produzcan otros síntomas.(1) Rara vez se puede hacer el diagnóstico de certeza basado en signos y síntomas debido a su diversidad de manifestaciones, es por eso que el Colegio Americano de Reumatología estableció los criterios para distinguir el LES de otras enfermedades del tejido conectivo revisados en 1982. (Antes Asociación) (1, 2, 4).

- 1.-Eritema malar (con aspecto de “alas de mariposa”)
- 2.-Eritema discoide
- 3.-Fotosensibilidad
- 4.-Úlceras orales
- 5.-Artritis no erosiva en una o más articulaciones
- 6.-Serositis
 - a).-Pleuritis

b).-Pericarditis.

7.-Renal

a).-Proteinúria persistente mayor de 0.5g en 24horas

b).-Cilindros celulares

8.-NEUROLOGICOS

a).-Convulsiones

b).-Psicosis

9.-Hematológicos

a).-Anemia hemolítica con reticulocitos

b).-Leucopenia menor de 4,000 en dos ocasiones

c).-Linfopenia menor de 1,500 en dos ocasiones

d).-Trombocitopenia menor de 100,000

10.-Inmunológicos

a).-Anti DNA elevado

b).-Anti Sm

c).-Antifosfolípidos: Anticuerpos Anticardiolipina (Isotipos IgG o IgM) o Anticoagulante lúpico o VDRL falso positivo por 6 meses.

11.-Anticuerpos Antinucleares

Con el propósito de identificar pacientes con LES para clasificación y estudio se recomiendan la presencia de cuatro o más de estos criterios de forma seriada o simultáneamente y durante cualquier intervalo o periodo de observación, estos criterios tienen 96% de sensibilidad y de especificidad.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.

Con lo que respecta a la afectación del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con LES puede manifestarse por una amplia gama sin que los estudios anatomopatológicos hayan puesto de manifiesto una lesión cerebral capaz de explicar la anomalías neurológicas o una lesión específica. Se puede afectar cualquier parte del sistema nervioso hasta un 30%. Otros fenómenos como trastornos del agua y electrolitos, hipoxia, fiebre, hipertensión arterial, convulsiones, uremia, efectos inducidos por drogas y sepsis pueden a menudo contribuir a la disfunción neurológica, por lo que hay que descartarlos.

La anomalía más común del SNC es la cicatrización microfocal asociada con cambios de la íntima de las pequeñas arteriolas. Estas lesiones que en su mayoría están ubicadas en la materia blanca subcortical, se expresan raramente en forma individual pero al agruparse probablemente son responsables de la encefalopatía relacionada con lupus.

Las manifestaciones neurológicas pueden ser múltiples sin embargo la más frecuente es la cefalea, encontrándose en un 10 a 68% de los pacientes, (7) la patogenia se desconoce aunque se han postulado varios mecanismos, principalmente la presencia de vasculitis y anticuerpos antifosfolípidos; (8) dentro de otras manifestaciones neurológicas se encuentran, psicosis, alteraciones afectivas, eventos cerebrovasculares, neuritis óptica, ataxia cerebelosa, crisis convulsivas de tipo parcial complejo, hemiparesia, neuropatías craneales (8) y tromboembolismo asociado con anticuerpos antifosfolípidos, estos anticuerpos pueden ser detectados en el 20 a 30% de los pacientes que tienen enfermedad sistémica activa.(6)

MANIFESTACIONES SECUNDARIAS A VASCULITIS

Existen varias clasificaciones para explicar la presencia de las alteraciones neurológicas dentro de las cuales encontramos a las siguientes

MANIFESTACIONES CENTRALES

Enfermedad Difusa: Estados confusionales

Trastornos afectivos

Psicosis

Convulsiones

Enfermedad focal: Accidentes cerebrovasculares

Convulsiones focales

Neuropatía craneal

Mielitis transversa.

Desórdenes de movimientos: corea, atetosis

MANIFESTACIONES PERIFERICAS

Neuropatía sensitiva-motora

Mononeuritis múltiple

Síndrome de Guillan Barre

MISCELANEOS

Cefalea

Meningitis aséptica

Pseudotumor cerebral

Esclerosis lupoide

Miastenia Gravis

Otra Clasificación:

NEUROLOGICO

Alteraciones Neurológicas

Accidentes cerebrovasculares

Convulsiones

Neuropatía

Cefalea

Desorden de Movimientos

Meningitis aséptica

Mielitis transversa

Miopatía

PSIQUIATRICOS

Psicosis

Síndrome orgánico-cerebral: delirio, apatía, alteraciones emocionales, memoria, estupor, coma.

Alucinaciones visuales, auditivas

Alteraciones mentales y de razón

CLASIFICACION DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

Estado confusional agudo	Alteraciones de carácter
Síndrome de Guillan Barre	Desordenes de movimientos
Estados de ansiedad	Miastenia Gravis
Meningitis aséptica	Neuropatía autonóma
Enfermedad cerebrovascular	Neuropatía craneal
Desordenes de conocimiento	Plexopatía
Síndrome Desmielinizante	Polineuropatía
Cefalea	Psicosis
Mononeuropatía	Desordenes convulsivos
Mielopatía transversa	

Clasificación aceptada mundialmente para el estudio de las alteraciones neurológicas (19).

En estas alteraciones la etiología es multifactorial pero pueden ser tres las causas involucradas:

- a). Microangiopatías
- b). Producción de Auto Anticuerpos
- c). Citocinas proinflamatorias

La patogénesis se puede explicar por los siguientes mecanismos:

- 1.-Anticuerpos dirigidos contra el tejido
- 2.-Trombosis mediada por anticuerpos con vasculopatía inflamatoria
- 3.-Raramente, vasculitis inflamatoria mediada por complejos inmunes

Estos Auto-Anticuerpos se encuentran ya sea intracitoplásmatico/antineural y alteran la barrera hematoencefálica, presentes en el líquido cefalorraquídeo con múltiples manifestaciones neurológicas tales como convulsiones y psicosis. Los pacientes con manifestaciones neurológicas difusas ya sea causada por isquemia o anomalías metabólicas, usualmente presentan patrones normales o hallazgos no específicos en la Resonancia Magnética (RMN). La presencia de lesiones focales bien definidas generalmente indica anomalías vasculares graves, infecciones o eventos tromboembólicos.

DIAGNOSTICO DE LUPUS

Para el diagnostico de LES son útiles algunos estudios de laboratorio, los Auto anticuerpos en el LES se dirigen contra los componentes del núcleo celular y se encuentran en el 95% o más de los enfermos. (4) Estos son los anticuerpos antinucleares (ANA) los que se pueden dirigir contra el DNA, el RNA y contra otras proteínas contenidas en los complejos proteína/ácido nucleicos.

Anticuerpos anti DNA de doble cadena (Anti dsDNA) en general sólo se encuentran en enfermos con LES; varían en su potencial patogénico según el isotipo IgG y su capacidad para fijar complemento, el anticuerpo anti Sm es una ribonucleoproteína pequeña presente en daño renal.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los pacientes con LES pueden formar anticuerpos dirigidos contra el complejo fosfolípido B-2 glicoproteína I. Estos anticuerpos pueden activar células endoteliales y plaquetas e interferir en la función normal de algunos anticoagulantes naturales. Esto puede explicar porque estos anticuerpos están implicados en la etiología de la trombosis arterial y venosa.(6)

Existen varios tipos de anticuerpos antifosfolípidos (aFl); pero los más utilizados en el laboratorio son los anticuerpos anticardiolipinas que no son todos pero están estrechamente relacionados con el resto.(4,6)

Se han realizado diversos estudios en donde se documenta que se detecta la presencia de anticoagulante lúpico de un 8 a 65% en pacientes con LES y de un 25 a 60% hay anticuerpos anticardiolipinas. Estos anticuerpos fueron detectados en pacientes con lupus pero no necesariamente deben de tener esta enfermedad para estar presentes, se encuentran sobre todo en pacientes que cuentan con complicaciones tales como trastornos neurológicos, problemas vasculares, cardiacos, abortos repetitivos. (6)

Las pruebas utilizadas para detectar la presencia de estos aFl son:

Para detectar la presencia de anticoagulante lúpico se utilizan las pruebas de coagulación en donde es muy sensible el tiempo Parcial de Tromboplastina (5), para la presencia de anticuerpos anticardiolipinas se utiliza la prueba de ELISA. Existen varias isotipos: IgG, IgM, IgA, la presencia del isotipo IgG se ha relacionado con complicaciones neurológicas graves.

TRATAMIENTO

El tratamiento es determinado en gran medida por las manifestaciones individuales de la enfermedad:

*La artritis o serositis se puede manejar con salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.(1,5)

*Para las manifestaciones cutáneas son efectivas la hidroxicloroquina y la cloroquina, así como usar cremas solares y evitar exposición al sol. (5)

*La trombocitopenia y la anemia hemolítica responden con glucocorticoide. (1,5) El danazol, vincristina, ciclofosfamida o la esplenectomía son usadas cuando la trombocitopenia es resistente al tratamiento con los glucocorticoides. (5)

*Para pacientes con glomerulonefritis lúpica grave la ciclofosfamida resulta más efectiva para preservar la función renal.(3,5)

*Los eventos tromboembólicos relacionados con la presencia de anticuerpos antifosfolipidos requieren anticoagulación.

* Las manifestaciones del SNC difusa que probablemente reflejan angiopatía primaria son tratadas con dosis intravenosas u orales de glucocorticoides. (5) así como inmunosupresores y/o anticoagulantes orales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones neurológicas en el Lupus Eritematoso Generalizado pueden afectar a cualquier parte del sistema nervioso central (SNC).

Estas alteraciones son secundarias a procesos vasculares así como a tromboembolismo asociado con los anticuerpos antifosfolípidos. Una manera de poder conocer si las alteraciones vasculares provocan las manifestaciones neurológicas es determinar anticuerpos anticardiolipina. En la población pediátrica no conocemos el comportamiento de estos anticuerpos por lo que nos planteamos este problema.

¿Cuál es la prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en población pediátrica con Lupus Eritematoso Generalizado y afección neurológica?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado con afección neurológica una vez realizado su diagnóstico permanecen en control a través de la consulta externa en el servicio de Reumatología Pediátrica. Se les prescribe diversos tratamientos como esteroides para tratar de controlar y/o disminuir sintomatología aguda, se someten a diversos estudios de laboratorio y gabinete sin conocer hasta este momento la prevalencia de los anticuerpos anticardiolipinas como un factor desencadenante de las alteraciones neurológicas.

Por lo anterior consideramos importante poder relacionar la sintomatología neurológica con la positividad a los anticuerpos anticardiolipinas como factor de riesgo para dicha afección.

OBJETIVO

Relacionar la presencia de anticuerpos anticardiolipinas en el paciente pediátrico con antecedente de Lupus Eritematoso Generalizado con afección neurológica.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio de revisión de casos, retrospectivo, prolectivo, transversal, Observacional, descriptivo, en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, se incluyeron expedientes de pacientes pediátricos (menores de 16 años) en el periodo comprendido de marzo de 1999 a diciembre del 2004 Se identificaron expedientes de los pacientes con el diagnóstico de Lupus Eritematoso Generalizado con afección neurológica. Los anticuerpos antifosfolípidos que se utilizaron fueron los anticuerpos anticardiolipinas isotipo IgG (<23) e IgM (<13) reportándose como positivo o negativo

De cada expediente se procedió a la captura de la información mediante la hoja de recolección de datos, la cual incluía:

- 1.-Nombre
- 2.-Afiliación
- 3.-Sexo
- 4.-Peso, talla
- 5.-Exámenes de laboratorio
 - a. CH50, C3, C4
 - b. ANA, Anti DNA
 - c. Anticuerpos Anticardiolipinas
 - d. Anticagulante lúpico, TTP.
- 6.-Estudios de gabinete
 - a. TAC de cabeza
 - b. Resonancia magnética cerebral
 - c. SPECT Cerebral

Una vez concentrada la información de los pacientes en una base de datos de Excel, se realizó el análisis estadístico pertinente mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

En este estudio identificamos a 26 pacientes que cubrieron 4 o mas criterios del Colegio Americano de Reumatología para diagnostico de Lupus Eritematoso Generalizado con afección neurológica. De 20 pacientes con LES neurológico, 17 (85%) son del sexo femenino y 3 (15%) masculino, relación 5.6:1; (Grafico 1) la edad promedio fue 12 años una mínima de 8 y una máxima de 16 años (Grafico 2). No incluimos a 6 pacientes por tener más de 16 años al realizar el corte.

Los síntomas neurológicos más frecuentes que presentaron los pacientes fueron, crisis convulsivas en 13 (65 %); 10 (76.9 %) fueron tónico-clónico generalizadas, y 3 (23%) convulsiones focales, 12 (60%) cefalea de tipo migraña; 5 (38%) presentaron alteraciones visuales y de conducta 2 (15.3%) (Grafico 3).Una niña (5%) de 12 años murió por hemorragia cerebral.

Con lo que respecta a los anticuerpos anticardiolipinas de los 20 pacientes se reportaron como positiva los Isotipo IgG (rango < 23) en 8, el isotipo IgM (rango < 11) en 9. En 8 pacientes (40%) ambos Isotipos fueron positivos; en 4 (20%) el resultado en ambos isotipos (IgG e IgM) fue negativo y en 7 pacientes (35%) no se efectuaron.(Grafico 4)

De los isotipos IgG positivos de 8 niños (40 %) (Grafico 4) las manifestaciones neurológicas fueron: cefalea en 2, crisis convulsivas 6 y alteraciones de conducta mas crisis convulsivas en 1. El reporte de SPECT cerebral se realizo en el 100% de esta población predominando la hipoperfusión cerebral. Hicimos Resonancia Magnética en 2 pacientes observándose ensanchamiento leve y focal de algunos surcos subaracnoideos en región frontal izquierda el otro no tuvo alteraciones; la TAC de cráneo de 2 niños mostró Infarto occipital bilateral en uno, el otro sin alteraciones (Tabla 2). El cuanto al resultado del complemento fracción C3 (<123), 6 se encontró disminuido y uno normal; fracción C4 (<18) 5 disminuido, los anticuerpos ANA y Anti DNA fueron positivos en 6 positivos - pacientes (Tabla 1).

Del Isotipo IgM positivo de 9 pacientes (45%); las alteraciones neurológicas que se detectaron fueron: 4 (40%) crisis convulsivas tónico-clónica generalizadas, en uno se asoció alteraciones de la conducta; 2 (22%) presentaron cefalea de tipo migraña y 1 (11%) con alteraciones de conducta únicamente. De los estudio de gabinete el SPECT cerebral (100%) de 8 su reporte fue significativo con hipoperfusión cerebral, el resto no mostró alteraciones. La Resonancia Magnética y TAC cerebral, coinciden con los reportes previos (Tabla 2). El C3 en 7 pacientes fue bajo, en uno normal. Fracción C4 en 6 con reporte bajo, los anticuerpos ANA positivo en 6 y negativo en 1. Anti DNA- 3 positivos y 2 negativos(Tabla 1).

De ambos Isotipos reportados como negativos en 4 niños (20%) las alteraciones neurológicas que se encontraron fueron: 2 con crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, uno focalizada y uno con cefalea de tipo migraña. El SPECT cerebral solo se realizó en 2 niños, uno mostró hipoperfusión cerebral, la Resonancia Magnética se realizó en un paciente y fue normal, la TAC de cráneo no mostró alteración (Tabla 2). Las fracciones de complemento C3 y C4 en 4 estuvo disminuido (Tablas.

De la defunción reportada, solo se pudo realizar TAC de cráneo en donde se encontró hemorragia cerebral no documentamos anticuerpos anticardiolipinas ni hipocomplementemia, o trastornos de la coagulación. En 7 (35%) pacientes que no se realizaron anticuerpos anticardiolipinas (IgG e IgM) las alteraciones neurológicas identificadas fueron; crisis convulsivas tónico-clónica generalizada un paciente, uno con crisis convulsivas focales, 2 con cefalea tipo migraña y alteraciones visuales, 2 pacientes presentaron cefalea más crisis convulsivas focales y 1 presento cefalea y alteración de conducta. Los estudios de gabinete: el SPECT cerebral se efectuó en 4 (57.1%) con reporte de alteración en la perfusión, Resonancia Magnética se efectuaron 4 (57.1%) de las cuales 2 (28.5%) atrofia cortical; uno con ensanchamiento de surcos subaracnoideos fronto-temporal y 2 normales, las fracciones de complemento C3 y C4 en 2 hipocomplementemia y 2 sin alteraciones. Los anticuerpos ANA positivo en 5 y negativo 1, Anti DNA 3 positivo y 3 negativos.

La frecuencia de pacientes pediátricos con LES y afección neurológica, en nuestra población estudiada correspondió a un 23.6% (población total de 110 pacientes)

La prevalencia de anticuerpos anticardiolipinas en esta población con LES y afección neurológica fue de un 45%.

LEG CON Afección neurológica	ANTICARDIOLIPINAS			TOTAL
	POSITIVA	NEGATIVA	NO REALIZADA	
20	9	4	7	20

DISCUSION

El LES es un padecimiento autoinmune y secundariamente presenta un componente inflamatorio que causa daño a diversos órganos y sistemas. La etiología es multifactorial, en la literatura predomina del sexo femenino de 7:1 con relación al masculino, relación menor observada en nuestra población. Como es un padecimiento que causa daño a diferentes órganos y sistemas sus manifestaciones pueden ser diversas. La afección neurológica una de las manifestaciones mas graves en la población pediátrica después de la renal, se reporta con una frecuencia 23 % datos que concuerdan con los de la literatura, los signos más frecuentes son las crisis convulsivas 68%, cefalea la cual tiene la característica de ser del tipo migraña o lúpica (reportado en la literatura) 38%, alteraciones visuales y de conducta en un 10 a 15%. Uno de los factores que intervienen en la patogénesis son los anticuerpos antifosfolipidos que se sospecha provocan trombos en la microvasculatura dando por resultado alteraciones vasculares, nosotros determinamos los anticuerpos anticardiolipina solo en los Isotipos IgG e IgM en 12 pacientes encontrándose elevados en el 60% datos que están por encima de los hallazgos en la población pediátrica mundial correlacionados con las alteraciones en cerebro por imagen hasta en un 75%, lo que apoya la vasculopatía trombótica., no medimos en esta ocasión la actividad de la enfermedad (Mex SLEDAI) pero hubo consumo de complemento así como anticuerpos antinucleares positivos y anti- DNA en el 60% de la población lo que apoya enfermedad activa. En el 20 % de la población que no hubo posibilidad de determinar anticuerpos anticardiolipinas, por laboratorio encontramos alteraciones suficientes para pensar en la presencia de estos anticuerpos: el anticoagulante lúpico positivo y el tiempo de tromboplastina parcial alargado que no corrige con adición de plasma normal.

No pudimos documentar la causa de la defunción (5%), pero por gabinete encontramos hemorragia cerebral, los datos de laboratorio mostraron trombocitopenia y leucopenia que si bien es cierto apoyan el evento neurológico esto se puede deber a la trombocitopenia y no por datos que apoyen Síndrome antifosfolipido como causa desencadenante.

Los pacientes con lupus presentan un porcentaje de hasta 45% asociado a Síndrome antifosfolipido secundario, nosotros encontramos anticuerpos anticardiolipinas positivos hasta en un 85% lo que habla de una relación mas elevada que el reporte de la literatura. La población pediátrica presenta más eventos neurológicos y ninguno de nuestros pacientes

presentó trombosis periférica o abortos de repetición lo que habla de presentación más severa, por eso sugerimos la posibilidad de adecuar los criterios de esta entidad. Es necesario seguir el estudio en esta población por más tiempo.

La prevalencia reportada en la literatura del lupus de inicio neurológico es de 15 a 18% en niños en este estudio se encontró en un 45% no es posible por tal motivo determinar en este estudio la verdadera prevalencia del síndrome antifosfolípido secundario pues no se realizaron anticuerpos anticardiolipinas al 100 % de la población.

CONCLUSIONES

- a). El lupus neurológico en la edad pediátrica es mas frecuente en el sexo femenino.
- b). En esta población estudiada la afección neurológica es la tercera causa de presentación.
- c). Los anticuerpos anticardiolipinas tuvieron una prevalencia mas alta en esta población
- d) Las crisis convulsivas son el síntoma inicial de afección neurológica por lupus.
- e). El SPECT cerebral en esta población fue el estudio de gabinete más sensible para mostrar alteración.
- f). Es necesario continuar el estudio de esta población por mas tiempo y tener en cuenta siempre los anticuerpos anticardiolipina.

GRAFICO 1 DISTRIBUCION POR SEXO

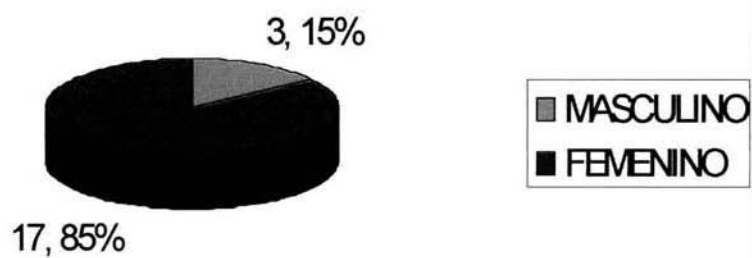


GRAFICO 2. DISTRIBUCION POR EDAD

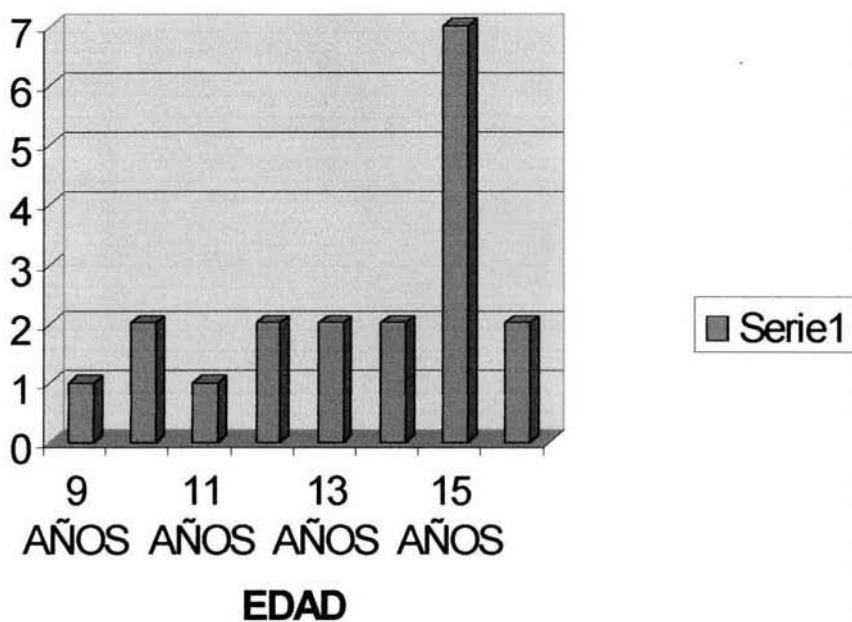
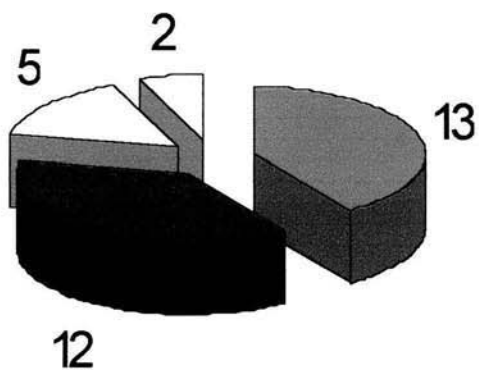
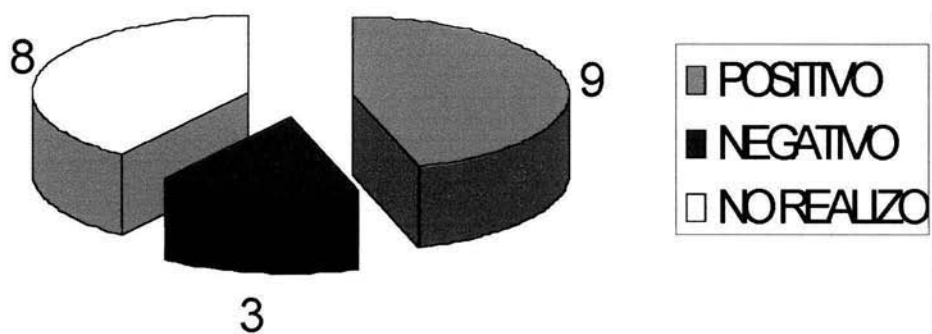


GRAFICO 3 SINTOMAS NEUROLÓGICOS



- CEFALEA
- CONVULSIONES
- CONVULSIONES
- CEFALEA
- ACOMODACIÓN VISUAL
- AMISIA
- ACOMODACIÓN

GRAFICO4 ANTICARDIOLIPINAS



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TABLA 1 ESTUDIOS DIAGNOSTICOS DELABORATORIO

NO PACIENTE	ESTUDIO	C3	C4	ANA	Anti DNA	A. LUPICO	TTP	corrige
1	CH50 190	104	9	1:360homog.	positivo		12.9	
2		119	19	1:320homog	positivo		28.3	
3	331	175	38.8	negativo	negativo		45.8	no corrige
4	173	133	11.3	negativo	negativo		43.5	no corrige
5	229	86	8.4	1:360homog.	positivo	positivo	48.3	no corrige
6				1:160moteado	positivo		32.7	
7		33	10			positivo	38	no corrige
8		105	17.5	1:160moteado		positivo	101	no corrige
9	45	55	5.4	1:160moteado	negativo		28	
10	263	123	7.6	1:180moteado	negativo			
11		113	21.4	1:120centrom	positivo		29	
12		118	26				37.4	
13	208	89	10	1:360homog.	positivo		29.6	
14		32		1:320homog	positivo			
15	sin activ hemolit	21	10	1:320homog	positivo		36.6	no corrige
16	104	86	10	1:160homog	negativo	positivo	117	no corrige
17		22	5.4	1:160homog	positivo			
18	DEFUNCION							
19	225	11	6.3				43	
20	173	82	9.4	1:320homog				

TABLA 2 ESTUDIOS DIAGNOSTICOS DE GABINETE

ESTUDIO No. PACIENTE	TAC DE CRANEO		RMN DE CRANEO		SPECT DE CRANEO	
	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO	NORMAL	ALTERADO
1						X
2						X
3	X		X			X
4				X		X
5			X			X
6				X		X
7	X				X	
8						X
9			X		X	
10					X	
11	X				X	
12		X				
13					X	
14						X
15						X
16				X		X
17		X				
18		X				
19		X				
20			X			X

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre

Número de afiliación

Sexo: Masculino.....Femenino.....

Peso.....Kg Talla.....

Diagnostico.....

Síntomas neurológicos.....

Exámenes de laboratorio:

C3.....C4.....CH50.....

ANA.....

Anti DNA.....

Anticuerpos anticardiolipinas IgG.....IgM.....

Anticoagulante Lúpico.....

TTP.....Corrige con plasma.....

Estudios de gabinete:

TAC de cráneo.....

Resonancia Magnética.....

SPECT cerebral.....

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Markus HS, Hopkinso N Migraine and headahe in systemic lupus erythematosus and their relationship with antibodies again phospholipid J.Neurol 1992; 239: 39-42.
- 2.-Comabella M, Tintoré M, Montalban X. Manifestaciones neuropsiquiatricas de Lupus eritematoso generalizado, J.Neurol Barcelona 1996: 157-182.
- 3.-Steven M Edworthy Manifestaciones clínicas de Lupus eritematoso sistémico 74 35-47
- 4.-M. Cruz J. Bosch Síndromes Pediátricos Publicaciones Médicas Espax Barcelona; 1990: 240-49
- 5.-Mills J.A Lupus eritematoso sistémico Revisión Cubana N Englan J Med 1994; 330: 187-9
- 6.-William J. Shergy. Deborah W. Kredich, and David S. Pisetsky The Relationship of Anticardiolipin Antibodies to Disease Manifestation in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. J.Rheumatol 1988; 15: 1389-1394.
- 7.-FJ Tejada Ruiz, M Robles Marcos, Perez Chivatos Infarto Cerebral Grave como complicación de Lupus eritematosos sistémico Hospital de Cuidados Intensivos del Hospital Regional Universitario Infanta Cristina Badajuz ; 2000: 854-66
- 8.-Merce Pineda Afectaciones Neurológicas en Enfermedades Reumáticas. Rev. Neurología 35; 03: 290-293

- 9.-Fernando Chaleman, Mario Diaz, Jorge Escandon Manifestaciones Agudas de las Enfermedades del Tejido Conectivo Fundación Santa Fe Bogota oct 2004: 156-63
- 10.-Emily von Scheven, MD, Balu H. Athereya MD, Carlos D, Rose, MD, Donald P, Goldsmith, MD and Lawrence Mortan, MD, Clinical characteristic of antiphospholipid antibody syndrome in children J.Pediatric 1996; 129:339-45
- 11.-J.A Denbur, SD, Carbotte, B Sakic, and H Sztzman Nervous System Lupus: Pathogenesis and Rationale for Therapy Scan J. Rheumatol; 12: 263-273.
- 12.-D D'Cruz Vasculitis in Systemic Lupus erythematosus. Lupus 1998; 7: 270-274.
- 13.-Proton Arman MD, Susan Humphrey-Murton MD. Cytotoxic Therapy in Systemic Lupus Erythematosus MD Consul J.Article 1997;76:432-44
- 14.-Bevra Hannahs Han Lupus eritematosos sistémico y síndromes relacionados MD Cónsul J Article 1998 20:756- 867
- 15.-Michelle Petri MD MPH. Antiphospholipid Antibodies and Systemic Lupus Erythematosus The Jhonns Hopkins University school of Medicine 04: 1-15
- 16.-Hochberg MC Systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16:817-39.
- 17.-Loskhin MD, Druzin, Goei Antibody to cardiolipin as a prepredictor of fetal distress or death in pregnant patients with lupus erythematosus N Engl J Med 1985; 313: 152-6.
- 18.-MchUGH NJ, Moye DAH, James IE, Sampson M, Maddison PJ Lupus anticoagulant; clinical significance Ann Intern Med 1990;112:682-98

- 19.-Lockshin MD Which patients with antiphospholipid antibody should be treated and how Rheum Dis Clin North Am 1993;19:235-47
- 20.-Wong KL, Woo EKW, Yu YL Wong RWS Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus; a prospective study QJ med 1991;43:273-6