

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO.

11233
7
24

"Esclerosis Múltiple y Anticuerpos Antifosfo
lípidos".

Tesis Profesional para obtener el Post grado
en NEUROLOGIA.

División de estudios de Post grado U.N.A.M.
Hospital de Especialidades C.M. La Raza IMSS.

Asesor: Dra Gloria Estrada Correa.
Presenta: García Morales Edgar Jorge

México D.F. a 15/Marzo/1990.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

Anticuerpos anti fosfolípido y Esclerosis Múltiple

INDICE.

	pág.
Antecedentes	1
Objetivo	4
Hipótesis	4
Material y Métodos	5
Resultados	7
Conclusiones	10
Bibliografía	P2

Antecedentes:

Los anticuerpos anti fosfolípido (AF), inicialmente descritos en la forma de Anticoagulante lúpico, ya que se encontraron en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y coagulopatía hemorrágica, por lo que inicialmente fueron considerados "anticoagulantes", de donde derivaron su nombre inicial (1). Posteriormente se descubrió que se encontraban también presentes en varias enfermedades autoinmunes (Sjögren, Anemia Hemolítica, tiroiditis de Hashimoto, etc) y otras no autoinmunes: infecciones, neoplasias, con el uso de algunos medicamentos y hasta en individuos asintomáticos.

En 1963 (2) era ya claro que éstos anticuerpos no tenían efecto anticoagulante sino pro - trombótico; así mismo ahora también sabemos que no todos los anticuerpos AF interfieren con los mecanismos de coagulación, ya que muchos pacientes tienen AF sin presentar alteración de las pruebas de coagulación.

Los AF son anticuerpos Ig M o G principalmente, dirigidos contra epítopes de fosfolípidos. Esta es la explicación de porqué los AF pueden producir VDRL falso positivo, ya que la cardiolipina presente en la prueba serológica para la Sifilis puede absorber los AF; y se piensa que la reacción ocurre contra los fosfolípidos presentes en diferentes sistemas biológicos: factores de coagulación, plaquetas ,

cardiolipina y otras membranas celulares incluyendo las células endoteliales.

En el caso del LES, se sabe que existe anticoagulante Lúpico en 10 a 40% de los pacientes, y se ha relacionado con diversas manifestaciones clínicas, especialmente fenómenos tromboticos venosos o arteriales. En el caso de las enfermedades Neurológicas, se han descrito en pacientes con isquemia Cerebral, mielopatía Lúpica, Guillain-Barré, Migraña, Corea y crisis convulsivas.

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad del Sistema Nervioso, que afecta a la sustancia blanca produciendo desmielinización. Existen dos puntos de contacto entre la AM y los AF. El LES puede presentarse inicialmente con un cuadro clínico de EM, sin otras manifestaciones que indiquen, al menos al inicio de la enfermedad, que se trata de un LES. Por otro lado, en 1972, Fulford (3) describió 4 pacientes con mielopatía como manifestación clínica inicial de LES, con VDRL falso positivo y aumento de IgM sérica, que sugerían la presencia de AF; se propuso el término de Esclerosis Lupoide para esta forma clínica de LES, que inicialmente semeja una EM, con afección fundamentalmente medular.

Esta asociación ha llevado a sugerir a algunos autores, que los AF pueden jugar algún pa-

pel en las enfermedades desmielinizantes autoinmunes, al dirigirse contra epítopes de fosfolípidos de la mielina (4).

Existe la probabilidad de que los pacientes con la llamada Esclerosis Lupoide con AF en suero, sin manifestaciones francas iniciales de LES, lo desarrollen con el paso del tiempo ; así , los AF podrían ser el marcador serológico inicial.

Sin embargo, si los AF son una manifestación o participan en la patogenia de la desmielinización, su presencia no tendría valor diagnóstico/predictivo, ya que cualquier enfermedad desmielinizante autoinmune presentaría AF, lo que impediría diferenciar éstas enfermedades del LES con manifestaciones Neurológicas. De las enfermedades desmielinizantes, la EM sería la principal a diferenciar. Hasta éste momento, no se ha realizado algún estudio que permita conocer la frecuencia de AF en pacientes con EM.

Objetivo:

Conocer la frecuencia de AF en una población de pacientes con EM.

Hipótesis:

Los AF no juegan parte de la patogenia de desmielinización en la EM, por lo que no se encontrarán presentes en los sueros de pacientes con ésta enfermedad.

Material y Métodos:

Se utilizaron muestras de sangre de los pacientes con diagnóstico de EM definida o probable (5) de la Clínica de EM del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, ya diagnosticados previamente y los de nuevo diagnóstico que se captaran en el lapso transcurrido entre Marzo de 1988 y Enero de 1990.

- A todos los pacientes se les realizaron
- los siguientes exámenes en suero:
 - Tiempo de protrombina
 - Tiempo de tromboplastina parcial (kaolín)
 - VDRL y FT-abs
 - Anticuerpos antinucleares (AAN) (Hep-2)
 - Anticuerpos anti DNA (Crithidia luciliae)
 - Anticuerpos anticardiolipina (AF) (ELISA)
 - examen Neurológico Clínico
 - Tomografía Computada de cráneo simple y con -
trastada
 - valoración Oftalmológica y Neuro-otológica

En los casos que lo requirieran, también: Mielografía, Mielotomografía, potenciales evocados visuales, auditivos o somatosensoriales, inmunoglobulinas séricas y en Líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los criterios de inclusión fueron:

- a) EM definida o probable de acuerdo a Poser 1983.
- b) Exclusión satisfactoria de cualquier otra patología que explicara el cuadro clínico.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Reunir criterios suficientes para el diagnóstico de LES de acuerdo a la American Rheumatology Association (1982).
- b) Pacientes con estudio insuficiente para fundamentar el diagnóstico o excluir otras patologías.

Resultados:

Se captaron en total 62 pacientes, de los cuales a 20 se les realizó el diagnóstico y el resto eran ya conocidos y previamente diagnosticados. Se excluyeron 35 pacientes por estudio insuficiente o diagnóstico mal fundamentado, quedando finalmente sólo 27 pacientes.

El rango de edades fue de 15 - 56 años; 16 mujeres y 11 hombres; en total 2 EM probables y 25 definidas. El promedio de ataques fue de 2.9 /paciente.

Respecto al cuadro clínico, las manifestaciones mas frecuentes fueron la paresia con síndrome piramidal en 20 pacientes (74%) ; Síndrome Cerebeloso en 16 (59%); Mielitis en 16 (59%); hipoestesia o anestesia en 14 (51%) ; neuritis óptica unilateral en 6 (22%) y bilateral en 9 (33%; total 55% uni o bilateral); alteraciones de nervios craneales en 10 (37%), siendo el mas frecuente el VII nervio.

De los estudios para clínicos, se realizaron potenciales visuales a 21 pacientes, resultando anormales en 17 (80%); auditivos en 19, resultando anormales en 10 (52%) y somato sensoriales realizados en 15, resultaron anormales en 12 (80%).

La IgG se encontró elevada en LCR (normal en suero) en 9 pacientes de 13 a quienes se les realizó (69%); los AAN resultaron positivos en 7 pacientes, de 27 (25.9%): 3 con patrón Mottado fino (MF) a dilución 1:32, 3 con MF a dilución 1:32 y uno MF a dilución 1:16. Sólo 4 de 27 pacientes tuvieron AF (14.8%). De éstos, uno con VDRL positivo (el único con VDRL positivo en todo el grupo) y uno con AAN positivos (1:64 MF, con anticuerpos anti DNA positivos 1:10).

Como se especificó en los criterios de exclusión, ningún paciente reunía los suficientes para el diagnóstico de LES, sin embargo 3 (11%) se quejaron de artralgias, uno de artritis (3%)

9
y uno de úlceras orales (3%); de éstos pacientes
, sólo una coincidió en tener AF, AAN, anti-
DNA y artralgias.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Conclusiones:

Como se deriva de los resultados obtenidos, la frecuencia de AF en pacientes con EM es baja (14%); la de AAN también (25.9%) y todos a bajos títulos (menos de 1:64 o igual), con patrón MF; sólo un paciente tuvo anti DNA y uno VDRL falso positivo. Por otro lado, las manifestaciones clínicas habituales en el LES, son poco frecuentes también, ya que el 11% presentaron artralgias, 3% artritis y 3% úlceras orales.

Cabe recalcar, que del grupo estudiado, sólo una paciente presentó la combinación de AAN y anti DNA positivos (1:64 MF y 1:10 respectivamente) con AF positivos y manifestaciones articulares (artralgias frecuentes de codos, rodillas y carpos); hasta el momento de terminar el estudio, la paciente no había desarrollado otras manifestaciones de LES; su cuadro clínico inicial fue de hemiparesia facio-corporal derecha asociada a neuritis óptica del ojo derecho

4 meses después presentó una mielitis severa. Ya que en ningún otro paciente se observó la combinación de AF positivos con AAN y manifestaciones clínicas de LES, cabe suponer que ésta paciente es la única con posibilidades de desarrollo posterior de LES.

Dada la baja frecuencia de manifestaciones clínicas de LES, así como de manifestaciones serológicas (AAN, anti DNA y AF) en éste grupo de pacientes con EM, la presencia de la combinación clínica de un síndrome de EM, con manifestaciones insuficientes para el diagnóstico de LES (clínicas y/o serológicas) debe sugerir la necesidad de seguimiento a largo plazo, considerando que pueda tratarse de un LES con manifestaciones de inicio, neurológicas. En éste subgrupo de LES, los AF tienen un valor especial ya que pueden ser la primera manifestación serológica de LES, asociada a un síndrome clínico de EM.

Bibliografia.

- (1) Conley C L , Hartmann R C: A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated Lupus erythematosus. J Clin Invest. 1952; 31: 621 - 22.
- (2) Bowie W E, Thompson JH et al: Thrombosis in systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. J Clin Invest. 1963; 62: 416- 30.
- (3) Fulford K W, Catterall R D , Delhanty J J, et al: A collagen disorder of the nervous system presenting as Multiple sclerosis . Brain 1972; 95 :373 - 86.
- (4) Levine S R , Welch K M A : The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. Arch Neurol 1987; 44 : 876 - 883.
- (5) Poser C M , Paty D W , Scheinberg I et al: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231.
- (6) Asherson R, Khamashta M, Gil A, et al: Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in Systemic Lupus Erythematosus, Lupus-like disease and the primary antiphospholipid syndrome. Am Jour Med 1989 ; 86:391-399.

- (7) O'Connor P. : Diagnosis of central nervous system lupus. Can J Neurol Sci 1988; 15: 257- 260.
- (8) Babikian V L, Almozlino A, Kase C S, et al: Recurrent cerebral infarction and antibodies to cardiolipin: a case report. Stroke 1988; 19: 124.
- (9) April R, Vanssonenberg E.: A case of neuro myelitis optica in systemic lupus erythematosis. Neurology 1976; 26: 1066- 1070.
- (10) Piper P, Madison W. : Disseminated lupus erythematosis with involvement of the spinal cord. J.A.M.A. 1953; 153: 215- 217.
- (11) Triplett D, Brandt J, Musgrave K, Orr C: The relationship between lupus anticoagulants and antibodies to phospholipid. JAMA 1988; 259: 550- 554.
- (12) Kaell A, Mahadevan S, Lee B, Lockshin D : The diversity of Neurologic events in systemic lupus erythematosis. Arch Neurol 1986 ; 43: 273-276.
- (13) Briley D, Coull B, Goodnight S. : Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989; 25 : 221- 227.

- (14) Feinglass E, Arnett F, Dorsch C, et al:
Neuropsychiatric manifestations of systemic
lupus erythematosus. *Medicine* 1976;
55: 323-339.
- (15) Tabachnik N, Lipton S.: Association of
lupuslike antocoagulant and nonvasculitic
cerebral infarction. *Arch Neurol* 1986;
43 : 851- 852.
- (16) Coull B, Bourdette D, Goodnight S, et al:
Multiple cerebral infarctions and dementia
associated with anticardiolipin antibodies.
Stroke 1987; 18:1107 - 1112.
- (17) Levine S, Kim S, Deegan M , Welch K M A :
Ischemic stroke associated with anticardiolipin
antibodies. *Stroke* 1987; 18 : 1101-1106.
- (18) Devinsky O, Petito C, Alonso D : Clinical
and neuropathological findings in systemic
lupus erythematosus. *Ann Neurol* 1988 ;
23: 380- 384.
- (19) Henry A, Brunner C. : Relapse of lupus
transverse myelitis mimicked by vertebral
fractures and spinal cord compression.
Arthritis Rheum 1985;28 : 1307- 1311.
- (19) Penn A, Rowan J. : Myelopathy in systemic
lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1968 ;
18: 337- 349.