

131  
11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**MIELITIS LONGITUDINAL EN PACIENTES  
CON LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE LA  
ESPECIALIDAD DE: MEDICINA INTERNA  
PRESENTADA POR:  
SERGIO IVAN VALDES FERRER

TUTORES DE TESIS: DR. LUIS DAVILA MALDONADO  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA  
DR. ANTONIO R. CABRAL CASTAREDA,  
DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA



MEXICO, D. F.,

OCTUBRE DEL 2003

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TESIS  
CON  
FALLA DE  
ORIGEN**

A los que quiero mucho: mis padres Victoria y Carlos que, con defectos y todo, han procurado mi felicidad y crecimiento intelectual.

A Jerónimo Valdés, mi hermano y Pablo Ferrer, mi hermano de facto.

A Vicente Guerrero, José Romano, Guillermo García Ramos, Felipe Vega, Bruno Estañol, ~~Donato Alarcón~~, Samuel Wiebe, Michael Strong y Luis Dávila porque han sido amigos y maestros y a ellos debo la pasión por la Neurología.

A Juan Rull, el maestro y filósofo. Sepa que es usted quien más me ha dejado como médico. Todo mi cariño y toda mi admiración.

A Paco Belaunzarán, Diana Castañares, José Carlos Crispin, Arnoldo Kraus, Martín Lajous, Sergio Ponce de León y Javier Zúñiga por que son mis amigos y mi círculo vital.

A Antonio Cabral y Luis Dávila por ser mis tutores y antes maestros del arte de la medicina.

A mi alma mater, la Universidad Nacional Autónoma de México que me hizo hombre y mexicano. Al Instituto que es a la vez mi casa y motor intelectual.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Introducción

El Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) puede afectar prácticamente cualquier órgano, pero tiene una particular predilección por el sistema nervioso. A pesar que solo las crisis convulsivas y la psicosis son reconocidas como criterios diagnósticos por el Colegio Americano de Reumatología<sup>1</sup> (ACR) de acuerdo estudios recientes de afección neurológica en pacientes con LEG, tantos como el 90% de éstos padecen algún tipo de involucro neurológico.

La mielitis aguda incluye a un grupo de problemas caracterizados por inflamación focal de la médula espinal. Suele afectar una zona restringida de la médula y su desarrollo es en general agudo o subagudo e incluye disfunción sensitiva, motora y autonómica, así como pérdida del control de los esfínteres vesical y rectal.

La mielitis transversa aguda tiene una incidencia de uno a cuatro nuevos casos/millón de habitantes por año<sup>2</sup>.

La mayoría de los casos reportados de mielitis asociada a LEG son referentes a mielitis transversa, que se define como un proceso que involucra a la médula espinal en todo su grosor<sup>3</sup>. El término "mielitis longitudinal" se ha adoptado recientemente a la literatura médica, refiriéndose a una afección a más de un segmento medular y que no necesariamente involucra todo el grosor medular.

Dentro del espectro de LEG la mielopatía es infrecuente con alrededor de 130 casos reportados en la literatura hasta el momento en que se redacta este documento, presentándose en aproximadamente 2% de los casos<sup>4</sup>. El mecanismo de lesión medular no está aún dilucidado, aunque algunas posibles etiologías involucradas son isquemia, vasculitis, lesión directa por autoanticuerpos y degeneración de la sustancia blanca<sup>5</sup>.

TEJIS CON  
FALLA DE ORIGEN

De la misma manera que el origen es oscuro, el tratamiento ideal es poco claro fundamentado en estudios pequeños o en datos anecdóticos. Recientemente ha ganado popularidad una combinación de antiinflamatorios esteroideos —en particular metilprednisolona- y ciclofosfamida<sup>6</sup>. De cualquier manera, no existen estudios que sustenten ni que contraindiquen tal manejo en estos casos; tal estrategia terapéutica surge de la experiencia de manejo de la nefropatía por LEG más que de la experiencia en pacientes con mielitis y Lupus.

En este texto presentamos los datos de una serie de pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado que desarrollaron mielitis, todos diagnosticados y tratados en el Instituto.

### **Métodos**

En el Instituto existía una población de pacientes con LEG calculada en 1600 pacientes al inicio del presente estudio. Se hizo una revisión retrospectiva longitudinal de expedientes basada en los diagnósticos de LEG y mielopatía (incluyendo Mielitis o Mielopatía Transversa o cualquier otro tipo de afección medular) como parte de los diagnósticos de hospitalización o egreso; de manera alternativa se buscaron pacientes con ambos diagnósticos de las bases de datos locales de los departamentos de Neurología y Reumatología.

El diagnóstico de mielitis se hizo de manera clínica, siempre que los pacientes presentaran manifestaciones agudas o subagudas indicativas de disfunción medular asociada a déficit motor, sensorial, disfunción del control de esfínteres vesical o anal o cualquier combinación de éstos.

En aquellos casos con afección motora se registró el nivel de afección como monoparesia, paraparesia o cuadriparesia. Si había afección sensitiva,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

entonces se registró el nivel medular de afección. La pérdida de control de esfínteres se consideró únicamente como presente o ausente de manera separada para el esfínter vesical y el rectal.

En todos los pacientes se buscaron dentro del expediente los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución del LEG al momento de la mielopatía (en meses), criterios clasificatorios de LEG<sup>1</sup>, positividad a anticuerpos antifosfolípidos en cualquiera de sus variedades (aCL, ACL, anti $\beta$ 2-GPI), criterios diagnósticos de síndrome antifosfolípido secundario de acuerdo a Alarcón-Segovia<sup>7</sup>, o de acuerdo a Wilson<sup>8</sup>. Como no existe un criterio clasificatorio unificado de mielitis en LEG, creamos uno preliminar de la siguiente manera: Para sustentar el diagnóstico de mielitis buscamos la presencia de 1) paresia o plejía aguda o subaguda, 2) déficit sensorial definido como disminución de la percepción al tacto, dolor, temperatura o cambio de posición; 3) alteraciones en los reflejos de estiramiento muscular y 4) afección del control voluntario de los esfínteres (ver tabla).

<b>Criterios preliminares de Mielopatía* en LEG</b>
1. Déficit motor agudo o subagudo (monoparesia, paraplejía o cuadriplejía)
2. Déficit sensorial (disminución en cualquiera de sus modalidades en un territorio o con un nivel sensitivo definido)
3. Alteraciones de los reflejos tendinosos (hiporreflexia en el periodo agudo o hiperreflexia del territorio afectado)
4. Pérdida de control voluntario de esfínteres (retención o incontinencia urinaria o fecal)
5. Descartar Mediante IRM un origen compresivo o tumoral, cambios por radioterapia, u otras causas de disfunción medular.
*Donde el paciente tiene que presentar al menos dos de los primeros cuatro y excluir otras causas (punto 5) de disfunción medular para considerarlo como Mielopatía

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Hicimos además una subclasificación entre aquellos casos catastróficos (evolución incapacitante) de los no catastróficos (aquellos en que los signos y síntomas eran vagos o no incapacitantes).

Dado que existe una miríada de causas seleccionamos únicamente aquellos pacientes con Imagen de Resonancia magnética (IRM) para corroborar el diagnóstico y poder excluir otras causas como compresión, fracturas, hematomas, etc. En todos los pacientes contamos con imagen por IRM de al menos dos regiones medulares y en la mayoría con rastreo medular completo. En cada paciente se buscó de manera intencionada la presencia de zonas compatibles con mielopatía en todos los segmentos rastreados. Dividimos para análisis las zonas de afección en tallo cerebral, cervical, torácica, o lumbar/cono. De manera intencionada se buscó la presencia de atrofia o edema, y en aquellos casos en que se usó gadolinio, la presencia de reforzamiento.

Las imágenes de IRM fueron obtenidas usando el mismo magneto de 1.5 T y fueron reinterpretadas de manera ciega al cuadro clínico por el mismo grupo de observadores. Se buscó de manera específica lo siguiente: lesión visible en fase T2 en cortes axiales en a)tallo cerebral, b)columna cervical, c)columna dorsal, d)columna lumbar/cono medular. Además buscamos la presencia de engrosamiento o atrofia medular y, en aquellos casos en que se utilizó, la presencia de reforzamiento con Gadolinio.

Registramos los siguientes signos y síntomas como parte del cuadro previo al desarrollo de la mielopatía: fiebre, pérdida de peso, fenómeno de Reynaud, miositis, hemorragia pulmonar, pancreatitis relacionada a LEG, hepatitis

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

relacionada a LEG, esplenomegalia, linfadenopatía, vasculitis cutánea, alopecia, o neuropatía asociada a LEG.

Evaluamos el tratamiento que los pacientes recibían al momento de iniciar con la mielopatía de manera categórica o dicotómica. Los siguientes fueron considerados: prednisona oral, ciclofosfamida oral, ciclofosfamida intravenosa de manera activa por cualquier otra causa, azatioprina oral, metotrexate, cloroquina, aspirina o anticoagulantes cumarínicos.

Calculamos, de acuerdo a la fecha aproximada de inicio de síntomas atribuibles a la mielopatía, el tiempo de evolución al momento del diagnóstico y el tiempo de evolución al inicio del tratamiento específico. Incluimos, en aquellos que requirieron hospitalización, el tiempo de estancia hospitalaria.

Los signos específicos que se buscaron en el expediente fueron: 1) alteraciones concomitantes del estado de alerta, 2) alteraciones motores, 3) alteraciones sensitivas, 4) alteración en el control de esfínteres, 5) alteración concomitante de nervios craneales y, 6) alteración documentada del sistema nervioso periférico.

De los exámenes de laboratorio buscamos los siguientes estudios en agudo o el estudio más próximo al inicio de síntomas: hemoglobina y hematocrito, leucocitos totales, linfocitos totales, plaquetas, proteínas totales, globulinas séricas, transaminasas, fosfatasa alcalina, electrolitos séricos y alteraciones sugerentes de actividad renal en el examen general de orina. Los Anticuerpos antinucleares (ANA) fueron evaluados por inmunofluorescencia; los anticuerpos anti-DNA por técnica de Farr, ELISA o en secciones de *Crithidia lucilae*. En aquellos casos en que se tuvieran determinaciones concomitantes o históricas, evaluamos también anticuerpos anticardiolipina (aACL) isotipos IgG e IgM. De la misma manera evaluamos los anticuerpos anti  $\beta$ 2-Glicoproteína I (a $\beta$ 2-GPI).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La actividad al momento de la mielopatía se determinó usando el índice SLEDAI. La clasificación del daño crónico se hizo mediante el índice SLICC.

La evolución se tomó de acuerdo a las últimas notas clínicas, tanto en lo motor, como en lo sensitivo y el control de esfínteres.

Se registraron los esquemas de tratamiento recibido para la mielitis:

- 1) Prednisona oral,
- 2) Metilprednisolona IV,
- 3) Ciclofosfamida IV,
- 4) Ciclofosfamida oral y,
- 5) Azatioprina o cualquier combinación de los anteriores.

El tiempo de seguimiento se registró desde el momento del diagnóstico, hasta la última revisión clínica. La evolución se subclasificó de la misma manera en que se había registrado la afección neurológica: 1) evolución de las alteraciones del estado de alerta, 2) de las alteraciones motrices, 3) de las alteraciones sensitivas, 4) del control de esfínteres y, 5) de los nervios craneales; en ningún caso se encontró seguimiento de afección al SNP.

### Resultados

Encontramos 29 pacientes con ambos diagnósticos (LEG y mielitis), aunque en dos el diagnóstico de LEG no se pudo sustentar de manera categórica, es decir que no tenían al menos cuatro criterios clínicos de acuerdo a la clasificación del ACR. Estos pacientes no fueron tomados en cuenta para el presente reporte. En dos casos el expediente clínico o radiológico se perdió parcial o totalmente; por último, en dos pacientes no se pudo hacer rastreo medular por IRM y también fueron excluidos. En total quedaron 23 pacientes que presentaron 27 episodios de mielitis.

Las características demográficas se pueden ver en la tabla 2. La edad promedio fue de 29.6 años (rango 17-45). La distribución por sexo fue 22

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

mujeres y un hombre. En 17 pacientes y 21 (77.8%) episodios de mielitis la presentación fue catastrófica.

En cinco episodios de mielitis, los pacientes no se encontraban recibiendo ningún tratamiento previo. Entre los restantes casos, 19 (70.4%) recibían prednisona a dosis variables, 4 (14.7%) recibían Ciclofosfamida por razones diversas (una por actividad cerebral, una como parte del tratamiento de una mielitis previa y dos más por actividad renal), 3 (11.1%) recibían Cloroquina, 3 (11.1%) aspirina y 4 (14.8%) Azatioprina.

Todos los pacientes mostraron afección motora: 11 cuadriparesia/plejía, 9 paraparesia/plejía, 2 monoparesia de miembro pélvico y en una más, hemiparesia. La paciente número 16 tuvo dos episodios, el primero con cuadriparesia y el segundo con hemiparesia. Amabas pacientes con más de un episodio de mielitis tuvieron presentaciones catastróficas en todos sus episodios. La paciente número 23 tuvo cuatro episodios de mielopatía, dos de los cuales fueron atendidos en el Instituto. En tres de los episodios se encontró déficit motor (paraparesia), salvo en el tercer episodio que cursó como un cuadro sensitivo y con alteración del control de esfínteres.

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	SD
Periodo LEG-Mielitis (meses)	27	0	224	52.6	53.1
Seguimiento de Mielitis (meses)	27	1	78	29.1	21.6
Hemoglobina	18	6.7	15	11.0	2.5
Hematocrito (%)	18	22	45	33.4	6.9
Leucocitos	18	2.8	16.4	7.7	4.1
Linfocitos totales	14	241	1529	738.7	370.7
SLEDAI	26	0	50	15.2	14.4
SLICC	27	1	11	4.2	2.2

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

En la tabla No. 3 se describe la edad de los pacientes al momento de la mielopatía y en aquellas que presentaron más de un episodio, la edad al

presentar el primer cuadro. Además se describe el sexo, el tiempo de evolución de la aparición del LEG a la aparición de la mielitis y en los 21 casos en los que se determinaron anticardiolipinas por cualquier método, su resultado.

Paciente	Edad	Sexo	Evolución LEG (meses)	aFL	Catastrófico
1	45	Mujer	224	ND	SI
2	38	Mujer	137	Positivo	SI
3	29	Mujer	96	Positivo	NO
4	27	Mujer	110	Positivo	SI
5	36	Mujer	59	Positivo	SI
6	33	Mujer	111	Positivo	SI
7	29	Mujer	82	Positivo	SI
8	34	Mujer	18	Positivo	SI
9	38	Mujer	93	Positivo	NO
10	35	Mujer	105	Positivo	NO
11	33	Mujer	59	Positivo	NO
12	24	Mujer	58	Negativo	SI
13	42	Mujer	6	Positivo	SI
14	38	Mujer	3	ND	SI
15	22	Mujer	53	Positivo	NO
16 <sup>1</sup>	31	Mujer	6	Positivo	SI
16 <sup>2</sup>	33	Mujer	6	Positivo	SI
17	20	Mujer	18	Positivo	SI
18	-	Hombre	0	Positivo	SI
19	17	Mujer	22	Positivo	NO
20	21	Mujer	8	Positivo	SI
21	43	Mujer	8	Positivo	SI
22	33	Mujer	1	Positivo	SI
23 <sup>1</sup>	17	Mujer	18	Positivo	SI
23 <sup>2</sup>	17	Mujer	18	Positivo	SI
23 <sup>3</sup>	18	Mujer	18	Positivo	SI
23 <sup>4</sup>	19	Mujer	18	Positivo	SI

aFL=anticuerpos antifosfolípidos. ND= no determinado. La evolución del LEG se refiere de la aparición de éste a la aparición del primer dato de mielitis. Los casos 16 y 23 están divididos de acuerdo a cada episodio de mielitis.

Tabla No. 3. Características demográficas de los pacientes con mielopatía.

En cuanto a la afección sensitiva, salvo en un caso, en todos hubo déficit sensorial. En 3 pacientes el déficit mostró un nivel cervical. En 11 casos se encontró un nivel sensitivo torácico de manera inicial, y en un caso más el déficit fue inicialmente cervical, progresando a T5 en pocos días. Las dos

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

pacientes con más de un episodio de mielitis (casos 16 y 23) tuvieron nivel sensitivo torácico en cada uno de los episodios. En dos casos hubo un nivel sensitivo sacro (S2 en ambos). Dos casos mostraron defectos sensoriales aislados a un miembro. Tres, déficit hemicorporal (en los tres casos, derecho). Una más, hipoestesia en ingles.

Diez y siete pacientes tuvieron alteración del control de esfínter vesical, todos con retención aguda urinaria. En seis casos hubo pérdida del control tanto vesical como del esfínter rectal; en ningún caso se presentó pérdida del control de esfínter anal aislado. Seis pacientes o tuvieron afección esfinteriana. En dos casos no se especifica en el expediente. La paciente número 16 tuvo afección de ambos esfínteres en el primer cuadro, mientras que en el segundo solo retención urinaria. La paciente número 23 tuvo alteración en el control del esfínter urinario en los cuatro episodios. En la tabla 4 se describe la frecuencia de afección atribuible a la mielitis de acuerdo al tipo de afección (motora, sensitiva, reflejos de estiramiento muscular, alteración del control de esfínteres) en los 27 casos.

Afección	n	%
Motora	26	96.3
Sensitiva	26	96.3
Reflejos	26	96.3
Esfínteres	20	74.1

Tabla No. 4. Alteraciones atribuibles a la mielitis.

En total tenemos determinación de anticuerpos antifosfolípidos en 21 de los 23 pacientes, y solo en una (No. 12) fueron negativos. En los restantes 20 casos hay determinaciones positivas. En 3 de los 23 pacientes no contamos con determinación de anticuerpos ACL IgG o IgM ni determinación de anti- $\beta$ 2-GP1. Una paciente tiene determinación de ACL IgG y anti- $\beta$ 2-GP1, mas no ACL IgM. En 10 apcientes contamos con determinación de anticoagulante lúpico, y en un

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

caso (No.22) es la única medición de anticuerpos antifosfolipidos con la que contamos, y la paciente falleció y no contamos con suero de ella, lo que hace imposible una nueva determinación. No encontramos asociación entre positividad para anticuerpos ACL isotipo IgM con ninguna de las variables estudiadas.

Cinco pacientes tuvieron, de manera concomitante con la mielopatía, alteraciones del estado de alerta. En los cinco casos, los pacientes tienen anticuerpos ACL IgG ( $p=0.047$ ). De los 19 pacientes sin alteraciones del estado de alerta 10 (52.6%) fueron negativos para ACL IgG.

Hubo cinco casos de Neuritis Óptica (NO) entre nuestros pacientes. Tres de éstos en pacientes con mielitis catastróficas. Solo uno de estos fue de manera concomitante con la mielitis, en el tercer episodio de mielopatía de la paciente número 23. De los otros cuatro casos, en uno la NO ocurrió en el único hombre seis meses después de la mielitis (caso 18). En el caso 16 la NO ocurrió entre los dos episodios de mielitis, 12 meses después del primer episodio y 10 antes del segundo. En otros casos, ambos con mielitis no catastróficas (4 y 11) la NO precedió por 6 y 4 años, respectivamente, a la mielitis

Dos casos se presentaron en pacientes con mielitis catastróficas y uno más en una paciente con presentación no catastrófica. Ninguno de los tres casos se presentó de manera concomitante con la mielopatía. Tres pacientes tuvieron afección de nervios craneales durante el episodio de mielopatía, y en los tres casos hubo buena respuesta.

Una paciente murió hospitalizada por neumonía aproximadamente 50 días después del inicio de la mielopatía y su evolución no es valorable. Una más se

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

perdió de seguimiento desde 2001 y asumimos que murió pues en las últimas consultas se notaba una actividad renal severa.

Curiosamente, en 6 de nueve pacientes en los que se determinaron velocidades de neuroconducción se encontró afección, siendo en los otros tres casos normales. De aquellos con afección, en 5 se encontró un patrón sugestivo de Mononeuritis Múltiple y en el otro caso mononeuropatía peroneal. Respecto al tiempo de evolución, en 14 pacientes la MT se presentó durante los primeros 5 años de evolución del LEG. En 8 de estos pacientes ocurrió durante el primer año, de los cuales 5 presentaron la mielopatía como manifestación inicial o parte de los signos iniciales del LEG.

Los restantes 8 pacientes presentaron la mielopatía después del 5º año de evolución del LEG. El tiempo de evolución al diagnóstico fue extremadamente variable, entre 0 y 217 días.

En aquellos casos catalogados como catastróficos el tiempo de evolución al momento del diagnóstico fue de 0 a 28 días (media=10.6 días). En los no catastróficos el diagnóstico varió entre 0 y 217 días (media=78.7 días).

En cuanto a la actividad sistémica al momento de la mielopatía, no encontramos ninguna correlación clara. Contando el total de episodios de mielopatía el SLEDAI varió entre 0 y 50 (media=14.66), con diferencias incluso entre pacientes. Por ejemplo la paciente No. 23 tuvo un SLEDAI de 19 en su primer episodio de mielitis y de cero en los siguientes tres episodios, mientras que la paciente No. 16 tuvo un índice de actividad de 50 en ambos episodios.

En cuanto a la cronicidad de la mielitis, hubo resultados entre 1 y 11 (media=4.3) en el SLIC.

TESIS CON  
FALLA DE CUBIEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Encontramos trombocitopenia concomitante con la mielitis en 2 de 17 pacientes estudiados. En 11 de 14 (78%) pacientes en los que contamos con cuenta linfocitaria durante el episodio de mielitis encontramos linfopenia. Los valores totales de linfocitos variaron de 241 a 1529 (media=738). En 11 de 18 (61%) pacientes encontramos anemia, dos de la cuales tuvieron anemia grave. El resto tuvo anemia de bajo grado. En el resto de los estudios de laboratorio no encontramos anormalidades que no pudieran ser atribuidas a otra causa (por ejemplo, elevación de azoados solo en pacientes con neuropatía).

Dado que se usaron una diversidad de esquemas terapéuticos es difícil hacer un análisis concreto. En 12 de 15 casos con presentación catastrófica se usó el esquema considerado como estándar (ciclofosfamida IV y metilprednisolona IV); en dos casos se usó únicamente metilprednisolona en pulsos y en ambos casos la mejoría fue satisfactoria (ad integrum). En uno de los casos se usó prednisona oral únicamente y esta paciente tuvo una mejoría ad integrum. Entre aquellos en que se usó el tratamiento estándar, una murió hospitalizada por neumonía a los 50 días de evolución, habiendo recuperado solamente la movilidad de una extremidad. Otras dos pacientes en las que se usó tal combinación no tuvieron recuperación alguna a pesar que el tratamiento se inició en ambas entre 1 y 5 días de aparición de la primera manifestación atribuible a la mielopatía. En las otras 9 pacientes la recuperación fue muy satisfactoria, es decir que recuperaron la independencia para caminar.

Entre los casos no catastróficos en ninguno se usó el tratamiento estándar. En un caso se utilizó ciclofosfamida IV y prednisona oral. En dos casos se usó solamente prednisona. En uno más se usó prednisona oral, azatioprina oral y ciclofosfamida IV. En otro caso se usaron azatioprina y ciclofosfamida por vía

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

oral. En un caso se usaron prednisona y azatioprina orales. En uno no se usó ningún tratamiento.

En cuanto a los hallazgos de IRM, en todos los pacientes encontramos lesiones longitudinales. Un hallazgo a recalcar es el que no encontramos ningún caso de mielitis transversa, o si había afección de todo el grosor de la médula, esta involucraba más de un segmento medular o se presentaba en conjunto con otras lesiones a diferente nivel e incluso en regiones medulares diferentes. Encontramos un patrón de afección centromedular en la mayoría de los pacientes, visible de manera predominante en proyecciones axiales en fase T2. Tales imágenes suelen ser puntiformes, lo que hace que se puedan confundir con artificios de imagen. De cualquier manera, cuando se hizo la correlación de tales hallazgos con el nivel de afección clínica, encontramos que tal patrón puntiforme era congruente con el nivel de afección clínica, ya sea sensorial, motor o ambos. Este patrón no ha sido descrito previamente en la literatura.

En 8 de 20 (40%) pacientes estudiados en el tallo cerebral encontramos lesiones visibles por IRM. En 17 de 20 pacientes estudiados de la región cervical (85%) se encontró lesión. Asimismo, encontramos lesiones en 15 de 19 (79%) estudiados en la región torácica y en 10 de 17 (58%) estudiados en la región lumbar/cono medular. En 7 pacientes encontramos engrosamiento medular y en dos más atrofia, lo que puede ser atribuible a la relación temporal de la mielitis con el estudio de IRM. En 7 de 19 pacientes en los que se usó gadolinio intravenoso hubo reforzamiento, lo que refleja un posible fondo inflamatorio como origen de la mielitis.

Los niveles sensitivo y motor no fueron necesariamente concordantes con lo hallado por IRM, pues un paciente podía tener cuadriparesia con un nivel

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

sensitivo bajo para el nivel de debilidad. A continuación se describen las presentaciones de los pacientes; el déficit que se escribe es aquel en el clímax de la mielitis.

Paciente	Nivel sensitivo	Nivel motor	IRM tallo	IRM cervical	IRM torácica	IRM cono	Edema	Atrofia	Gadolinio
1	hipoestesia ingles		Normal	Lesion					Normal
2	T10	Cuadri Para	Lesión	Lesion	Lesion		Presente	Presente	Presente
3	disestesia HCD	Para	Normal	Lesión	Lesion	Normal	Presente		Presente
4	C4	Cuadri	Lesion	Lesion	Lesion		Presente		
5	T2	Para	Lesion	Lesion	Lesion	Normal			Normal
6	hipoestesia HC der	Cuadri	Normal	Lesion	Lesion	Normal			Normal
7	T3	Para	Lesion	Lesion	Lesion	Normal			Presente
8	hipoestesia T12-L1	Para	Normal	Normal	Lesion	Lesion	Presente		Normal
9	hipoestesia pie derecho	MPD	Normal	Lesion	Normal	Normal			Normal
10	T1	Para							
11	parestiasias HCD	HCD	Normal	Lesion	Normal	Lesion			Normal
12	T6	Cuadri	Normal	Normal	Lesion	Normal		Presente	Normal
13	T8	Para	Normal	Lesion	Lesion	Lesion	Presente		Normal
14	C4	Cuadri	Lesion	Lesion	Lesion	Normal	Presente		Normal
15	hipoestesia MPD	MPD	Normal	Lesion	Lesion	Lesion			Normal
16 <sup>1</sup>	T10	Cuadri	Normal	Lesion	Lesion	Normal			Presente
16 <sup>2</sup>	T10	Para							
17	T6-8	Cuadri	Normal	Lesion	Lesion	Lesion			Presente
18	C (NE)	Cuadri	Lesion	Lesion	Normal	Normal			Presente
19	Sacro 2	Para	Normal		Lesion	Lesion			Normal
20	Sacro 2	Cuadri	Lesion	Normal	Lesion	Lesion			Normal
21	T4	Para							
21 <sup>1</sup>	T (NE)	Ninguno	Normal	Lesion	Lesion	Normal			Normal
21 <sup>2</sup>	T 4	Para							
21 <sup>3</sup>	T 8	Para	Normal	Lesion	Normal	Normal	Presente		Presente
22	T8	Cuadri	Normal	Lesion	Normal	Normal	Presente		Presente
23	Ninguno	Cuadri	Lesion	Lesion					

Los numerales de los casos 16 y 21 se refieren al numero de episodio. En el caso 21 solo contamos con IRM de los episodios 2 y 4.

Cuadri= cuadríparesia Para= paraparesia NE= no establecido. MPD= miembro pélvico derecho HCD= hemicuerpo derecho

Nota. los espacios en blanco refieren que tal region no fue rastreada por IRM. La paciente no 16 tuvo dos episodios de mielitis y cada uno se describe en un espacio

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Discusión

La mielitis es una de las manifestaciones neuropsiquiátricas más temidas y una de las menos frecuentes, con una prevalencia estimada en no más de 3.2%<sup>9</sup>. Existen reportes contrastantes respecto al momento de aparición de la mielopatía respecto al LEG, con reportes tanto de pacientes con presentaciones tempranas<sup>9</sup>, como quienes consideran a la mielitis como una manifestación usualmente tardía. La asociación con anticuerpos antifosfolípidos es bien conocida<sup>5</sup>, pero su papel es incierto, ya que estos podrían tener un efecto protrombótico o por efecto directo sobre un tejido rico en fosfolípidos. Nosotros creemos que el daño no se puede explicar por mecanismos trombóticos por diversas razones: primero, por la distribución de las lesiones de acuerdo a lo evidenciado por IRM, que es una distribución caprichosa y que no sigue territorios vasculares definidos. Segundo, porque la resolución funcional es mejor a la esperada en infartos espinales. Tercero, porque la mejoría siguió al tratamiento antiinflamatorio más que al tratamiento anticoagulante o con antiagregantes plaquetarios.

Otra hipótesis es que se trate de un fenómeno autoinmune disparado por virus. Entre los pacientes con mielitis transversas idiopáticas, en hasta el 60% existe el antecedente reciente de una infección respiratoria, gastrointestinal o sistémica<sup>10</sup>. En pacientes con paraparesis espástica tropical (PET) HTLV-1 positivos se ha encontrado una alta prevalencia de anticuerpos anticardiolipina y anti  $\beta 2$ -GP-1<sup>11</sup>, incluso al compararlos con pacientes seropositivos para HTLV-1 sin PET, lo que sugiere que una infección viral podría disparar la producción de anticuerpos antifosfolípidos u otros autoanticuerpos que a su vez podrían mediar un daño medular por efecto directo o como mediadores de

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

vasculitis o trombosis. Otra explicación posible es que una infección viral produzca daño inmunológico por similitud molecular, en un esquema de daño similar al del síndrome de Guillian-Barré después de una infección por C. jejunii.

La mielitis longitudinal es una forma clínica recientemente descrita y con unos cuantos casos identificados<sup>12, 13</sup>. Es llamativo que en nuestra serie de 23 pacientes con IRM, en todos se haya identificado lesión longitudinal, independientemente del cuadro clínico. Además se encontró una gran concordancia entre las lesiones visibles por imagen y el cuadro clínico. Creemos que la identificación de este patrón "longitudinal" tiene que ver en gran parte con el avance en la definición espacial de la IRM.

Es claro que ni la actividad sistémica ni la cronicidad de la enfermedad tienen relación con la mielitis, ya que encontramos resultados completamente discordantes entre pacientes con mielitis de intensidades semejantes. El único hallazgo llamativo respecto a la actividad fue la coexistencia de linfopenia al momento de la mielitis, un fenómeno que no somos capaces de explicar más que por actividad hematológica concomitante, quizás por un mecanismo de afección semejante entre ambos fenómenos. De la misma manera, el tiempo de evolución del LEG es independiente y no relacionado a la aparición de la mielitis.

Una proporción importante (81.5%) de los episodios ocurrieron mientras los pacientes recibían tratamiento antiinflamatorio (esteroides o citotóxicos) o moduladores del curso de la enfermedad. Esto puede ser factor para la buena evolución de los pacientes de esta serie pensando en que el origen fuera por efecto inflamatorio de los anticuerpos antifosfolípidos, aunque puede tener

otras explicaciones: una es que se trate de un fenómeno no mediado de manera inflamatoria, por lo que el tratamiento antiinflamatorio no tiene un efecto profiláctico; esto es controversial, debido a que una vez establecido el diagnóstico, el eje del tratamiento fue con antiinflamatorios esteroideos y citotóxicos y el resultado fue en general bueno. Otra posible implicación es que el tratamiento previo con antiinflamatorios no sea capaz de impedir el desarrollo de la mielopatía, pero sea capaz de potenciar la respuesta al tratamiento agresivo.

De entre los estudios de imagen el único útil es la IRM en fase T2 y en cortes axiales. Encontramos zonas de hiperintensidad en cortes sagitales que no pudieron ser visualizados en cortes axiales, pero las lesiones visibles en cortes axiales siempre tuvieron correlación con las imágenes sagitales y con el cuadro clínico. Debemos recalcar que en las imágenes encontramos un patrón de moteado hiperintenso centromedular que no se ha descrito con anterioridad; dicho patrón pudiera haberse confundido con artificios de imagen, más al comparar tal imagen con cortes de zonas clínicamente sanas, no era visible, es decir que en estos sitios se encontraba una médula de características normales.

El tratamiento con ciclofosfamida y metilprednisolona parece ser culpable de la buena evolución de los pacientes, pero se requiere más investigación al respecto, ya que entre nuestros pacientes hubo resultados divergentes con el mismo tratamiento, quizá reflejando presentaciones de diferentes mecanismos inmunopatológicos. De la misma manera, hubo pacientes tratados con esquemas diferentes que tuvieron recuperaciones funcionalmente adecuadas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Es difícil asumir entonces a tal combinación como estándar de tratamiento basándonos en un puñado de casos.

## Bibliografía

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725
2. Transverse Myelitis Consortium Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology* 2002;59:499-505
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608
4. Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius R. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an análisis of 14 cases and review of the literatura. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:120-124
5. Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Transverse Myelitis: A Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus Strongly Associated with Antiphospholipid Antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17:34-37
6. Barile L, Lavalle C. Transverse Myelitis in Systemic Lupus Erythematosus. The Effect of IV Pulse Methylprednisolone and Cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992; 19:370-2
7. Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

- prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68:353-365
8. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GRV, Triplett DA, Khamishta M. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42:1309-1311
  9. Mok CC, Lau CS, Chan YET, Wong RWS. Acute Transverse Myelopathy in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical presentation, Treatment, and Outcome. *J Rheumatol* 1998; 25:467-473
  10. Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Current Opin Neurol* 2002; 15:339-247
  11. Faghiri Z, Wilson WA, Taheri F, Barton EN, Morgan OstC, Gharavi AE. Antibodies to cardiolipin and  $\beta$ 2-glycoprotein-1 in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Lupus* 1999; 8:210-214
  12. Dendhar AA, Hochenedel T, Bennet RM. Longitudinal involvement of the spinal cord in a patient with lupus related transverse myelitis. *J Rheumatol* 1999; 26:446-449
  13. Neumann-Andersen G, Lindgren S. Involvement of the Entire Spinal Cord and Medulla Oblongata in Acute Catastrophic-Onset Transverse Myelitis in SLE. *Clin Rheumatol* 2000; 19:156-160

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN