

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Delegación Sur del Distrito Federal
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI**

**TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL
Y LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Tesis que presenta:

DRA. GLADYS PATRICIA AGREDA VASQUEZ

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor: Dra. María Eugenia Galván Plata



México. D. F.

Febrero, 2005

11347952



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

ADAN AGREDA GUERRERO
ELVIRA VASQUEZ VASQUEZ

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

NOMBRE: Gladys Patricia
Agreda Vasquez

FECHA: 20 Sept 2005

FIRMA: Gladys Patricia
Agreda Vasquez

Por la confianza depositada, el apoyo incondicional en los buenos y malos momentos.

Por que sin ellos no hubiese logrado esta meta.

A mis profesores:

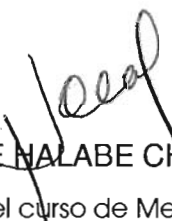
MA. EUGENIA GALVAN PLATA
HAIKO NELLEN HUMMEL
JOSE HALABE CHEREM

Ejemplo de calidad humana y superación personal.

PA 

DRA. NORMA JUÁREZ-DÍAZ GONZÁLEZ

Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Profesor titular del curso de Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

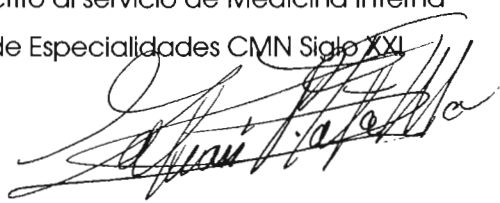




DRA. MARIA EUGENIA GALVAN PLATA

Asesor de Tesis

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



INDICE

Resumen	5
Definición	6
Epidemiología	6
Patogénesis y Etiología	6
Patología	7
Diagnóstico	8
Manifestaciones clínicas	9
Manifestaciones sistémicas	11
Manifestaciones músculo-esqueléticas	11
Manifestaciones cutáneas	11
Manifestaciones renales	11
Manifestaciones neuro-psiquiátricas	11
Oclusión vascular	12
Manifestaciones pulmonares	12
Manifestaciones cardíacas	12
Manifestaciones hematológicas	13
Manifestaciones gastrointestinales	13
Manifestaciones Oculares	13
Pruebas de laboratorio	13
Pruebas de Auto-anticuerpos	13
Pruebas estándar	14
Pruebas para seguimiento de la enfermedad	14
Diagnostico diferencial	15
Tratamiento	15
Terapia preventiva	16
Terapia conservadora	16
Terapia agresiva	16
Resultado, pronóstico y sobrevida	16
Trombosis venosa cerebral y Lupus eritematoso sistémico	18
Reporte de un caso	21
Bibliografía	24

RESUMEN

Presentamos un caso de trombosis venosa cerebral como manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico en una mujer de 27 años con los antecedentes de artritis reumatoide clase funcional III y síndrome de Sjögren. Su padecimiento se refiere a las 72 horas previas al ingreso, el síntoma principal cefalea súbita, intensa, pulsátil, que no mejoró con analgésicos y que se acompañó de 2 crisis convulsivas tónico clónico generalizadas. La exploración física reveló cabello fácilmente desprendible, leucoma corneal bilateral, no lágrimas, mucosa oral seca, piel pálida con hipidrosis, presencia de desviación cubital y subluxación de las articulaciones metacarpofalángicas bilateral y reductibles, funciones mentales integrales, pares craneales con disminución de la agudeza visual bilateral de predominio izquierdo resto íntegros, no datos de focalización, propiocepción normal, no signos meníngeos. Se documentó por laboratorio: anemia microcítica hipocrómica, leucopenia, linfopenia, tiempos de coagulación prolongados, proteinuria, hipocomplementemia, hiperglobulinemia, ANA (+), Anti ADN (-), Anti Sm (+) y Anti cardiolipina (+). La radiografía de tórax reveló derrame pleural izquierdo, el ecocardiograma derrame pericárdico < 200 cc. y la angiografía mostró trombosis parcial del seno longitudinal superior.

Se establecieron los diagnósticos de trombosis venosa cerebral del seno longitudinal superior, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren.

Se descartó el diagnóstico de artritis reumatoide siendo la deformidad articular reductible compatible con artropatía de Jaccoud presente en el lupus eritematoso sistémico.

Se concluyó que la trombosis venosa cerebral es una rara complicación del lupus eritematoso sistémico que puede presentarse como síntoma inicial como en nuestro caso o bien durante el transcurso de la enfermedad, a la fecha solo hay 18 casos descritos en la literatura.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

DEFINICION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad auto-inmune en el que varios órganos, tejidos y células sufren un daño mediado por el depósito de auto-anticuerpos y complejos inmunes¹.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia del LES es muy similar en todo el mundo, es común en China, sureste de Asia y el Caribe, pero la más alta prevalencia entre los grupos étnicos es en Afro-americanos. En Estados Unidos la prevalencia se estima entre 15 a 50 por 100,000 habitantes^{1,2}.

Aproximadamente el 90% de los casos ocurre en mujeres en edad fértil (16 y 55 años); aunque ambos géneros, cualquier grupo de edad y grupo étnico son susceptibles¹.

La incidencia de LES en mujeres es de 1 en 1000, en niños y adultos mayores de aproximadamente de 1 por 100,000 habitantes con una relación mujer-hombre de 3:1².

PATOGENESIS Y ETIOLOGIA

La etiología del LES no es del todo conocida, varias observaciones sugieren la interacción entre genes susceptibles y factores ambientales que resultan en una respuesta inmune anormal^{1,3}. Esta respuesta inmune anormal incluye; hiperreactividad e hipersensibilidad de los linfocitos T y B así como una regulación inefectiva de la capacidad de respuesta de los anticuerpos frente a los antígenos. La hiperreactividad se detecta por el incremento de moléculas de expresión de superficie tales como HLA-D y CD 40L, demostrando que las células son fácilmente activadas por los antígenos; el resultado final es la producción anormal sostenida de auto-anticuerpos y complejos inmunes que se unen a un tejido blanco. Muchos auto-anticuerpos en personas con LES están dirigidos contra complejos de proteínas-DNA, proteínas-RNA principalmente. Durante la apoptosis los antígenos migran a la superficie celular donde probablemente activan el sistema inmune. Auto-anticuerpos y complejos inmunes persisten por períodos de tiempo prolongados, seguidos de daño tisular acumulado al punto de manifestarse clínicamente.

El LES es una enfermedad multigénica, es probable que alelos de múltiples genes normales contribuyan en pequeñas cantidades a la respuesta inmune anormal. Algunos genes predispuestos están localizados en la región HLA II DR/DQ y HLA III que codifican C₂ y C₄ y hay al menos 5 regiones cromosómicas independientes al HLA que contienen genes susceptibles que al interactuar con otros genes predisponen a diferentes enfermedades autoinmunes ^{1,2,3}.

El género femenino es permisivo de LES, mujeres que reciben terapia hormonal de reemplazo o anticonceptivos orales que contienen estrógenos tienen un alto riesgo de desarrollar LES, ya que el estradiol se une a receptores de los linfocitos T y B incrementando la activación y sobrevivencia de estos, lo que favorece una respuesta inmune prolongada ^{1,2}.

Varios estímulos ambientales también pueden influir; exposición a luz ultravioleta posiblemente por un incremento en la apoptosis de queratinocitos, alteración del DNA y proteínas intracelulares que los hacen antigénicos. Es probable que varias infecciones que estimulan la respuesta inmune presenten reacción cruzada a los linfocitos promoviendo una respuesta autoinmune que conlleva a LES ^{1,3}.

Esta combinación entre genes susceptibles, género y estímulo ambiental puede resultar en autoinmunidad.

PATOLOGIA

En el LES, la biopsia de piel afectada demuestra depósito de Inmunoglobulinas (Ig) en la unión dermo-epidérmica, daño sobre el queratinocito basal e inflamación por linfocitos T alrededor de los vasos sanguíneos, la piel clínicamente no afectada también demuestra depósito de Ig.

Los cambios morfológicos en una biopsia renal involucran vasos sanguíneos, glomérulos y espacios tubulo-intersticiales, el patrón de daño es importante para el diagnóstico y la selección de la mejor terapéutica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a la nefritis lúpica en 6 grados (Tabla 1) ^{1,4} en donde a mayor proporción de glomérulos afectados se sugiere peor pronóstico. En adición, el patólogo reporta la extensión de los cambios inflamatorios y la cronicidad. En niños, el diagnóstico de LES puede establecerse en base a la histología renal sin criterios diagnósticos adicionales ¹.

Las alteraciones histológicas presentes en vasos sanguíneos (vasculitis leucocitoclastica) y ganglios linfáticos (inflamación crónica difusa no específica) aunque comunes no son específicas de LES.

TABLA 1 – CLASIFICACION HISTOLOGICA DE NEFRITIS LUPICA	
GRADO	DEFINICION
I	Sin cambios histológicos
II	Cambios proliferativos confinados al mesangio
III	Cambios proliferativos que afectan de 10 a 50% de los glomérulos
IV	Glomerulonefritis proliferativa difusa que afecta > 50% de los glomérulos
V	Cambios membranosos predominantemente asociados a varios grados de cambios proliferativos
VI	Nefritis esclerótica avanzada

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de LES se realiza en base a las manifestaciones clínicas y la determinación de auto-anticuerpos ^{1,2}. Rara vez puede establecerse con síntomas iniciales.

Muchos médicos utilizan los criterios de la Asociación Americana de Reumatología para establecer el diagnóstico de LES (Tabla 2) ^{1, 2, 3, 5}, a pesar de que estos criterios fueron desarrollados para fines de clasificación y no para establecer el diagnóstico individual ²; sin embargo, una definición operacional resultante de estos criterios permite establecer que cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios bien documentados en cualquier momento durante la historia del paciente, permiten una especificidad y sensibilidad de 95% y 75% respectivamente para el diagnóstico de LES; que la presencia de 3 criterios podrían decir que el LES es probable y con 2 criterios que es posible.

TABLA 2 – CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
CRITERIOS	DEFINICION
1. Eritema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malaras y que tiende a ser escaso en el área nasolabial
2. Eritema discóide	Placas eritematosas elevadas con descamación queratocica adherente y tapones foliculares, la atrofia puede ocurrir en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Eritema en piel como resultado de una reacción inusual a la luz solar, referida por el paciente u observada por un médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente dolorosas, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que involucra dos o mas articulaciones periféricas y que se caracteriza por sensibilidad, inflamación y derrame
6. Serositis	a. Pleuritis - dolor pleurítico, frote pleural o evidencia de derrame pleural, observada por un médico

TABLA 2 – CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
CRITERIOS	DEFINICION
	○
	b. Pericarditis - documentada por electrocardiograma, frote pericárdico o evidencia de derrame pericárdico
7. Enfermedad renal	a. Proteinuria persistente > 0.5 g/día o > 3+ si la cuantificación no se realiza
	○
	b. Cilindros celulares - pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Enfermedad neurológica	a. Crisis convulsivas - en ausencia de fármacos ofensores o daño metabólico conocido, por ejemplo: uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico
	○
	b. Psicosis - en ausencia de fármacos ofensores o daño metabólico conocido, por ejemplo: uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico
9. Enfermedad hematológica	a. Anemia hemolítica con reticulocitosis
	○
	b. Leucopenia < 4000/mm ³ total en dos o mas ocasiones
	c. Linfopenia < 1500/mm ³ en dos o mas ocasiones
	○
	d. Trombocitopenia < 100,000/mm ³ en ausencia de fármacos ofensores
10. Enfermedad inmunológica	a. Anti-ADN: anticuerpo para ADN nativo en titulo anormal
	○
	b. Anti-Sm: presencia de anticuerpos para antígeno Sm nuclear
	○
	c. Anti-fosfolípidos en base a (1) nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolipina IgG o IgM, (2) prueba positiva para anticoagulante lúpico con el uso del método estándar, o (3) resultado falso-positivo en la prueba serológica para sífilis, que será positiva al menos 6 meses
11. Anticuerpos antinucleares	Un titulo anormal de anticuerpo antinuclear por inmunofluorescencia o estudio equivalente en cualquier punto y en ausencia de fármacos conocidos asociados con síndrome de lupus inducido por fármacos

MANIFESTACIONES CLINICAS

El LES puede involucrar uno o varios órganos y con el tiempo manifestaciones adicionales pueden ocurrir (Tabla 3)^{2, 5}. La severidad varía de leve e intermitente a severa y fulminante.

Un número importante de pacientes experimentan exacerbaciones intercaladas con períodos de relativa quietud, remisiones completas permanentes son raras ^{1,2,5}.

TABLA 3 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

MANIFESTACION	FRECUENCIA APROXIMADA (%)	
	AL INICIO	EN CUALQUIER MOMENTO
<i>No específicos</i>		
Fatiga	—	90
Fiebre	36	80
Pérdida de peso	—	60
Artralgia/mialgia	69	95
<i>Específicos</i>		
Artritis	—	90
Eritema en alas de mariposa	40	50
Fotosensibilidad	29	58
Úlceras mucocutáneas	11	30
Alopecia	—	71
Fenómeno de Raynaud	18	30
Púrpura	—	15
Urticaria	—	9
Renal	16	50
Nefrosis	—	18
Gastrointestinal	—	38
Pulmonar	3	50
Pleuritis	—	45
Derrame	—	24
Neumonía	—	29
Cardíaco	—	46
Pericarditis	—	48
Cambios electrocardiográficos	—	34
Linfadenopatía	7	50
Esplenomegalia	—	20
Hepatomegalia	—	25
Sistema nervioso central	12	75
Trombosis venosa cerebral	1	18

TABLA 3 – CARACTERISTICAS CLINICAS DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

MANIFESTACION	FRECUENCIA APROXIMADA (%)	
	AL INICIO	EN CUALQUIER MOMENTO
Psicosis	—	20
Crisis convulsivas	—	20
Hematológicas	—	90

Manifestaciones sistémicas

Fatiga, malestar, mialgias, artralgias, fiebre, postración, pérdida de peso y anorexia son síntomas comunes en el LES que deberán distinguirse de los síntomas asociados a otros factores como sobrecarga de trabajo, trastornos del sueño, depresión, estrés o al uso de ciertos medicamentos ^{1,2}.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

Artritis y artralgias se presentan de forma intermitente, asimétrica y migratoria, es más común en manos, muñecas y rodillas y frecuentemente dura de 1 a 3 días, causan deformidad articular (por daño tisular periarticular) reductible (artropatía de Jaccoud) ⁶, la presencia de erosiones sobre la articulación son raras, sinovitis y miositis también pueden ocurrir ^{1,2,3}.

Manifestaciones cutáneas

Eritema elevado, ocasionalmente escamoso, sobre cara (eritema en mariposa), orejas, barbilla, región de la V en el cuello, espalda alta y superficies extensoras de los brazos; fotosensibilidad, úlceras dolorosas sobre la mucosa oral o nasal y caída del cabello son comunes. Urticaria recurrente, liquen plano, telangectasias, bulas y paniculitis son raras ^{1,2,5}.

Manifestaciones renales

Nefritis es usualmente la más seria manifestación, caracterizada por anormalidad funcional o urinaria, asintomático en muchos pacientes. La clasificación es primariamente histológica ^{1,2,5,6}.

Manifestaciones neuro-psiquiátricas

Ocurren virtualmente en todos los pacientes con LES

Psiquiátricos; ansiedad, depresión, componentes psicósomáticos como insomnio, anorexia, constipación, labilidad emocional, confusión, psicosis, están presentes y que deberán diferenciarse de la enfermedad orgánica cerebral.

Sistema nervioso central; disfunción cognitiva, particularmente dificultad en la memoria y razonamiento, cefalea, crisis convulsivas de cualquier tipo, meningitis aséptica, síndrome desmielinizante y enfermedad cerebrovascular son menos frecuentes.

Sistema nervioso periférico; neuropatía de pares craneales, afección ocular, neuralgia del trigémino, parálisis facial, vértigo, neuropatía periférica, miopatía y de forma extremadamente rara neuropatía autonómica ^{1,2,6}.

Oclusión vascular

Livedo reticulares frecuente en antebrazo, piernas y torso, que puede resultar en úlceras y la presencia de fenómeno de Raynaud pueden ocurrir ².

Ataque de isquemia cerebral transitorio, infarto arterial cerebral, trombosis venosa cerebral ^{6,7}, trombosis en el sistema venoso profundo de extremidades, trombosis de vena cava, vena mesentérica y vena renal pueden ser a causa de oclusión focal (no inflamatorio o vasculitis), embolización o secundaria a vegetaciones fibrinoides (endocarditis Libman-Sachs) ¹.

El infarto al miocardio es la manifestación de aterosclerosis acelerada.

El riesgo de evento oclusivo vascular es 50 veces mayor en mujeres menores de 45 años con LES comparado con mujeres sanas.

Manifestaciones pulmonares

Pleuritis con o sin derrame pleural, son comunes; tos, disnea, frote pleural, hipertensión pulmonar, pruebas de función pulmonar alteradas o anomalías radiológicas como infiltrados pulmonares también pueden ocurrir y que son difíciles de distinguir de una infección, inflamación intersticial, fibrosis y hemorragia alveolar ^{1,2,6}.

Manifestaciones cardíacas

Pericarditis es la manifestación cardíaca más común, derrame pericárdico, infrecuentemente tamponade, angina, falla cardíaca, miocarditis, arritmias y endocarditis fibrinosa de Libman-Sachs (endocarditis verrucosa no bacteriana), el involucramiento de endocardio puede conllevar a insuficiencia valvular más comúnmente mitral o aórtica o bien a eventos embólicos ^{1,2,6}.

Manifestaciones hematológicas

Anormalidades en los elementos formes de la sangre, coagulación y sistema fibrinolítico son comunes.

Anemia usualmente normocítica normocromica refleja enfermedad crónica, hemólisis y reticulopenia.

Leucopenia $< 4 \times 10^9/L$ es también común y casi siempre consiste de linfopenia, no neutropenia, rara vez predispone infecciones, la presencia de leucocitosis sugiere infección.

Trombocitopenia $< 150 \times 10^9/L$ puede ser un problema recurrente y manifestarse por sangrado, coagulación intravascular diseminada o púrpura trombocitopenica.

La linfadenopatía esta presente especialmente durante enfermedad activa, también hay esplenomegalia.

Anticuerpos contra factores de coagulación han sido descritos: Factor VIII, IX, XI, XII y XIII, anticuerpos antifosfolípidos, tiempos de coagulación prolongados, anticuerpos para B₂ glucoproteína 1^{1,2,3}.

Manifestaciones gastrointestinales

Disfagia, dispepsia, nauseas, vómito, diarrea, dolor abdominal difuso por peritonitis auto-inmune; pancreatitis, perforaciones, isquemia, sangrado y sepsis son complicaciones frecuentes. Hepatomegalia^{1,6}.

Manifestaciones oculares

Frecuentemente cuando es involucrado puede haber Síndrome de Sicca, conjuntivitis no específica, vasculitis de retina, neuritis óptica o ceguera¹.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorios van a servir para confirmar o descartar el diagnóstico, para dar seguimiento al curso de la enfermedad y para identificar los efectos adversos de la terapia.

Pruebas de auto-anticuerpos

La determinación de Anticuerpos Anti nucleares (ANA) son útiles para el escrutinio de LES, serán positivos en más del 95% de pacientes, el resultado de ANA negativo no excluye el diagnóstico; sin embargo, la probabilidad de que el paciente tenga LES es de 0.14% y

usualmente estará asociado a otros auto-anticuerpos. La presencia de múltiples anticuerpos sin síntomas clínicos no debe ser considerado diagnóstico de LES (Tabla 4) ^{1,2,3}.

TABLA 4 – AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO			
PRUEBA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)
ANA	99	80	15-35
dsADN	70	95	95
SsADN	80	50	50
Histona	30-80	Moderado	Moderado
Nucleoproteína	58	Moderado	Moderado
Sm	25	99	97
RNP (U1-RNP)	50	87-94	46-85
Ro (SS-A)	25-35		
La (SS-B)	15		
PCNA	5	95	95

Anti ADN doble cadena son específicos de LES, asociados con falla renal.

Anti Sm son también específicos, no correlacionan con la actividad de la enfermedad o manifestaciones clínicas, asociados con falla renal.

aPL no son específicas pero su presencia es un criterio de clasificación, identifica los pacientes con riesgo incrementado de trombos venoso o arterial, trombocitopenia y pérdida fetal.

Anti cardiolipina indica riesgo incrementado de trombosis.

Anti La (SS-A) pueden estar presente en LES y síndrome de Sjögren.

Anti Ro indican riesgo incrementado de lupus neonatal, síndrome de Sicca o Lupus eritematoso subagudo cutáneo.

Anti RNP se asocia con fenómeno de Raynaud, también suelen ser positivos en artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo ¹.

Pruebas estándar

La realización de una biometría completa, recuento de plaquetas y uri-análisis son capaces de contribuir en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

Pruebas para seguimiento del curso de la enfermedad

Estas pruebas indican el estado de órganos involucrados, pueden incluir: Hemoglobina, plaquetas, uri-análisis, creatinina, albúmina. Con interés en identificar aquellos marcadores

adicionales de actividad: Anticuerpos anti ADN, componentes del complemento, interleucina 2, Proteína quimiotáctica monocítica 1^{1,2}.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnostico diferencial de LES se va a realizar principalmente con aquellas condiciones que están asociadas a la presencia de ANA positivos como Artritis juvenil, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo (Tabla 5)² o bien a Lupus inducido por fármacos; hidralazina, procainamida, minociclina muy frecuentemente, fenitoína, penicilamina, isoniazida, clorpromazina, quinidina, sulfonamidas, propiltiuracilo, carbonato de litio, nitrofurantoína, atenolol, metoprolol, primidona, etosuximide, metimazol, captopril, clortalidona, carbamazepina con menor frecuencia.

TABLA 5 - DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	
COMUN	POCO COMUN
Lupus inducido por fármacos	Polimiositis/dermatomiositis
Esclerodermia	Fiebre reumática
Granulomatosis de Wegener	Sarcoidosis
Lupus cutáneo (discoide)	Policondritis recidivante
Artritis reumatoide	Enfermedad de Weber-Christian
Hepatitis activa crónica	Crioglobulinemia mixta
Vasculitis	Enfermedad de Whipple
Síndrome de Felty	Fiebre mediterránea familiar
Artritis juvenil	
Síndrome de Sjögren	
Enfermedad de tejido conectivo mixto	
Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica	

TRATAMIENTO

En el LES no existe una terapia curativa y la completa remisión de la enfermedad es rara, el médico deberá planear el control agudo, actividad de la enfermedad y desarrollar estrategias de

mantenimiento que supriman los síntomas para un aceptable nivel y prevención de daño a órganos.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, la terapia de elección dependerá de las manifestaciones que pongan en peligro la vida o causen daño a un órgano, de las manifestaciones que sean potencialmente reversibles y de prevenir complicaciones de la enfermedad.

Terapia preventiva

Medidas preventivas son útiles, se contraindican el uso de fármacos que pudieran exacerbar el LES, el ejercicio aminora la fatiga asociada a LES, cuestionarse el grado de fotosensibilidad y la aplicación de inmunizaciones ¹.

Terapia conservadora

Esta indicada para el manejo de la enfermedad que no pone en peligro la vida; permite la supresión de los síntomas; analgésicos y antipalúdicos son la piedra angular ^{1,3}.

Terapia agresiva

Su indicación principal es el manejo de la enfermedad que pone en peligro la vida.

La piedra angular son los glucocorticoides sistémicos, dosis altas son recomendadas por periodos cortos, dosis que son frenadas tan rápidamente como la situación clínica lo permita, usualmente para llegar a dosis de mantenimiento. Los pacientes con episodios severos requieren muchos años de terapia de mantenimiento con dosis bajas de glucocorticoides, los cuales pueden incrementarse para prevenir actividad ^{1,3}.

Fármacos citotóxicos son otra clase de tratamiento para la enfermedad severa, la ciclofosfamida ha resultado el fármaco estándar para controlar la presencia de nefritis lúpica activa que pone en peligro la vida particularmente en quien la biopsia renal demuestra una clasificación histológica según la OMS III, IV y V ^{1,3,4}.

RESULTADOS, PRONOSTICO Y SOBREVIDA

El pronóstico ha mejorado dramáticamente desde 1950 cuando la supervivencia era de 50% a 5 años ^{2,3}, actualmente la supervivencia es de 90 a 95% a 2 años, 82 a 90% a 5 años, 71 a 80% a 10 años, 63 a 75% a 20 años ¹. Un pobre pronóstico está asociado con elevados niveles de

creatinina, hipertensión, síndrome nefrótico, anemia, hipoalbuminemia, hipocomplementemia, aPL y en afro-Americanos más que en caucásicos.

La discapacidad es común, primariamente a enfermedad renal crónica, fatiga, artritis o dolor.

Las causas que con mayor frecuencia conducen a la muerte durante la primera década de la enfermedad son la presencia de actividad sistémica, falla renal, infecciones y subsecuentemente eventos tromboembólicos.

TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL Y LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

La trombosis venosa cerebral (TVC) afecta con mayor frecuencia mujeres jóvenes. Su incidencia es de 11.6 / 100,000 ⁷ habitantes y la mortalidad varía de 10 a 20%.

El drenaje venoso cerebral se realiza por un sistema venoso superficial y un sistema venoso profundo que drena hacia los principales senos duros, con numerosas conexiones entre ellos, lo que permite ampliar la oclusión del flujo entre vasos, pero también abre colaterales ante la misma ⁸.

Son diversas las causas de TVC y rara vez ocurre asociada con LES ^{1, 6, 7, 8}. En el 70% de los casos esta asociado a estados pro-trombóticos primarios y mas frecuentemente secundarios.

La TVC es una rara complicación del mismo, puede presentarse como síntoma inicial como nuestro caso o bien durante el transcurso de la enfermedad, a la fecha solo pocos casos han sido publicados (Tabla 6) ^{9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18}.

Varios mecanismos pueden explicar la trombosis venosa cerebral en paciente con LES. El anticoagulante lúpico esta fuertemente asociado con la presencia de trombosis arterial cerebral, venosa cerebral y/o arterial sistémica, frecuentemente coexiste con anticuerpo anticardiolipina, los cuales están presentes en cerca del 40% de los pacientes con involucro del sistema nervioso central (SNC); puede también presentarse por alteración en el sistema de coagulación: inhibición de la función de la proteína S y la proteína C, defectos en la fibrinólisis, alteración en Antitrombina III e hiperfibrinemia o bien ocurrir como resultado de vasculitis o depósito de complejos autoinmunes ^{9, 10}.

Las manifestaciones de TVC pueden no ser específicas y variar desde cefalea (95%) síntoma principal de nuestra paciente, incremento de la presión intracraneana (20%), papiledema (41%), crisis convulsivas (47%), déficit focal neurológico (43%), alteración del estado mental (50%) y muerte. Otras raras manifestaciones como hemorragia subaracnoidea pueden ocurrir lo que obliga a hacer diagnostico diferencial.

Puede evolucionar en horas o en pocas semanas recibiendo los términos de aguda, subaguda o crónica según sea el caso ⁸.

En pacientes con cefalea persistente que no responden a los analgésicos con o sin síntomas neurológicos y LES la TVC debe ser fuertemente sospechada, especialmente cuando el anticoagulante lúpico esta presente. Aunque la cefalea vascular o tensional ocurre en el 25% de los pacientes con LES, mientras que los eventos trombóticos ocurren en el 9%.

TABLA - 6 REVISION DE CASOS PUBLICACOS

CARACTERISTICAS	REFERENCIAS								
	Shiozawa ¹¹	Vidalhet ¹²	Kaplan ¹³	Parnass ¹⁴	Levine ¹⁵	Uziel ¹⁶	Rood ¹⁷	Lee ⁹	Portela ¹⁸
Sexo	Mujer(1)	Mujeres(5) Hombres(1)	Mujer(1)	Mujer(1)	Mujer(1) Hombre(1)	Mujeres(3)	Hombre(1)	Mujeres(2)	Mujer(1)
Edad promedio a la presentación de la TVC	43	34.8	11	27	26.5	14	38	44.5	30
SINTOMAS									
Cefalea	1	5	1	1	2	3		1	1
Papiledema	1	1	1	1	1				1
Déficit focal		4		1				1	
Crisis convulsivas		3				1	1	1	
Deterioro neurológico						3	1	1	
ESTUDIOS DE IMAGEN									
TAC anormal		3	1	1	1	3		1	
RMI anormal						3		1	1
Angiografía	1	5		1	2	1			

Las complicaciones asociadas a la TVC pueden ser edema cerebral o infarto y/o hemorragia venosa, tromboembolismo pulmonar, hipopituitarismo entre otras ^{1,8}.

La confirmación diagnóstica de TVC se basa en estudios radiológicos:

La tomografía axial computarizada (TAC) puede mostrar hallazgos sugestivos: signo del triángulo denso o signo del cordón que consiste en una línea hiperdensa sobre uno de los hemisferios, representa la presencia de un trombo en la vena cerebral superficial; signo del triángulo delta referido como la opacificación de las venas colaterales y la no opacidad de la vena trombosada. Una TAC normal puede estar presente hasta en un 30% de los casos lo que no excluye el diagnóstico.

La resonancia magnética por imagen (RMI) permite visualizar el trombo y las lesiones cerebrales asociadas que incluyen edema, infarto venoso y reforzamiento de la pared del seno. Tanto la RMI como la venografía por RMI son consideradas ahora la evaluación diagnóstica preferida por su capacidad de visualizar el trombo directamente y por su naturaleza no invasiva, el hallazgo es la ausencia de flujo.

La angiografía cerebral ha sido formalmente considerada el procedimiento cardinal para el diagnóstico de TVC y puede ser requerida en algunos casos.

La punción lumbar no es útil para el diagnóstico aunque las siguientes anomalías son comúnmente encontradas: elevación de la presión, pleocitosis, incremento de células rojas y proteínas ^{1,6,8}.

La terapia antitrombótica con heparina y heparina de bajo peso molecular debe ser considerada, la trombolisis y la trombectomía deben ser valorados en aquellos casos que presentan deterioro secundario. El tratamiento sintomático está justificado mientras que el tratamiento a largo plazo no debe ser estandarizado y su duración es aún desconocida. El tratamiento etiológico específico debe ser administrado ^{8,10}.

El pronóstico de los pacientes con TVC y LES es usualmente favorable aunque impredecible. De 52 – 76% se recuperan completamente, 15% presentan secuelas neurológicas y 11.7% recurren.

Lo que obliga al diagnóstico temprano de TVC, a la terapia intensiva de LES y particularmente la terapia con anticoagulación puede mejorar los resultados y prevenir las complicaciones asociadas.

La presencia de TVC obliga a la búsqueda de diversas enfermedades que podrían asociarse. La presencia de TVC comparado con otros eventos trombóticos en pacientes con LES es raro y puede tener diversas manifestaciones ^{8,18}.

REPORTE DE UN CASO

Mujer de 27 años de edad, originaria de Putla de Guerrero, Oaxaca. De sus antecedentes destacan: Gesta: 1, Parto: 1, Aborto: 0; artritis reumatoide clase funcional III de 5 años de diagnóstico en tratamiento con Metotrexate 15 mg cada semana así como analgésicos antiinflamatorios no esteroideos y síndrome de Sjögren desde hace 1 año en tratamiento con Metilcelulosa.

Su padecimiento se refiere a las 2 últimas semanas; se manifestó por dolor abdominal localizado en epigástrico, irradiado a región retroesternal, que se exacerba con los alimentos y se acompaña de náuseas y vómito en posos de café; lo que motivo su admisión hospitalaria. Durante su estancia cursó con cefalea súbita, intensa, pulsátil, que no mejoró con analgésicos y presentó 2 crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas sin relajación de esfínteres motivo por el que requirió ventilación mecánica asistida, siendo extubada 72 hrs. después. Posteriormente desarrolló fiebre cuantificada hasta 39° C, tos en accesos y expectoración purulenta abundante.

La exploración física reveló: TA: 150/90 mmHg, FC: 100 x', FR: 32 x', T: 39° C, Peso: 45 Kg. De edad aparente mayor a la referida, conciente, orientada en tiempo, persona y espacio, de constitución débil, brevilínea, actitud libremente escogida, sin facies característica, sin movimientos anormales y marcha no valorable. Dolicocefalo, cabello fácilmente desprendible, leucoma corneal bilateral de predominio izquierdo, no lagrimas, mucosa oral seca, polipnea, tórax asimétrico, ampliación disminuida, vibraciones vocales transmitidas aumentadas, murmullo vesicular disminuido, mate a la percusión localizado a hemitórax izquierdo, estertores gruesos diseminados bilaterales, ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin fenómenos agregados, abdomen plano, blando, depresible, no doloroso, sin visceromegalias, con peristalsis aumentada y timpánico a la percusión, piel pálida con hipidrosis, fuerza muscular 4/5, reflejos 3/4, sensibilidad conservada, presencia de desviación cubital y subluxación de las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas bilateral y reductible, dolorosas a la palpación. Funciones mentales integras, pares craneales con disminución de la agudeza visual bilateral de predominio izquierdo resto íntegros, no datos de focalización, propiocepción normal, no signos meníngeos.

Se documentó por laboratorio: anemia (8.5 gr/dL) microcítica hipocrómica; leucopenia (3,500 mm³), linfopenia (500 mm³), tiempos de coagulación prolongados (TP 20/12 seg., TPT 46/32 seg. y TT 17/12 seg.), hipoalbuminemia (1.8 gr/dL), proteinuria (2.74 gr/24 hrs.), disminución del IFG (23.6 ml/min.), hipocomplementemia (C₃: 52, C₄: 4) , hiperglobulinemia (IgA: 503 U, IgG:

2629 U, IgM: 432 U), ANA (+): patrón moteado y patrón citoplásmico 1:320, DNA (-): 74.4, AntiSm (+): 195.4, Ac IgM cardiolipina (-): 9.61, Ac IgG cardiolipina (+): 24.78.

La radiografía de tórax evidenció neumonía de focos múltiples y derrame pleural izquierdo; el ecocardiograma mostró estado hiperdinámico, leve insuficiencia mitral, derrame pericárdico < 200cc; la tomografía axial computarizada de cráneo con imagen sugestiva de Hemorragia subaracnoidea Fisher III, en la resonancia magnética por imagen (Figura 1) probable hematoma frontal y la angiografía (Figura 2) mostró trombosis parcial del seno longitudinal superior en su tercio superior, sin datos adicionales que sugirieran vasculitis.

Se inició tratamiento con amikacina 500 mg IV c/24 hrs. e imipenem 500 mg IV c/8 hrs. Posterior al control del proceso infeccioso se decidió iniciar con pulsos de Metilprednisolona 1 gr IV cada 24 hrs. por 3 días.

La evolución fue satisfactoria con recuperación completa.

Se establecieron los diagnósticos de: Trombosis venosa cerebral del seno longitudinal superior, Lupus Eritematoso Sistémico activo, Síndrome de Sjögren y Neumonía nosocomial asociada a ventilador.

El diagnóstico de Artritis reumatoidea se descartó, se consideró secundaria a la presencia de daño articular no erosivo como parte de la llamada artropatía de Jaccoud.

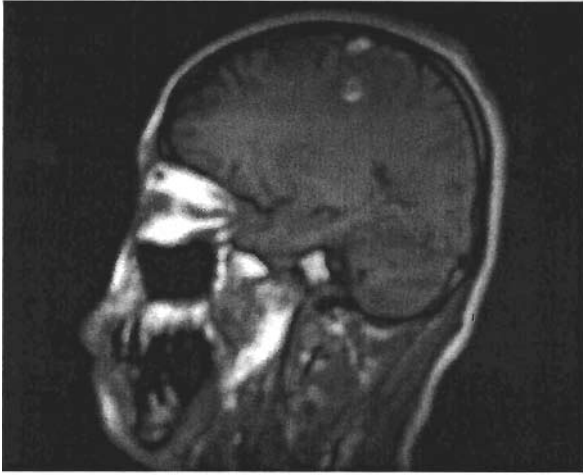


FIGURA 1 - RMI T1 muestra imagen hiperintensa cortical derecha que corresponde a hematoma frontal.

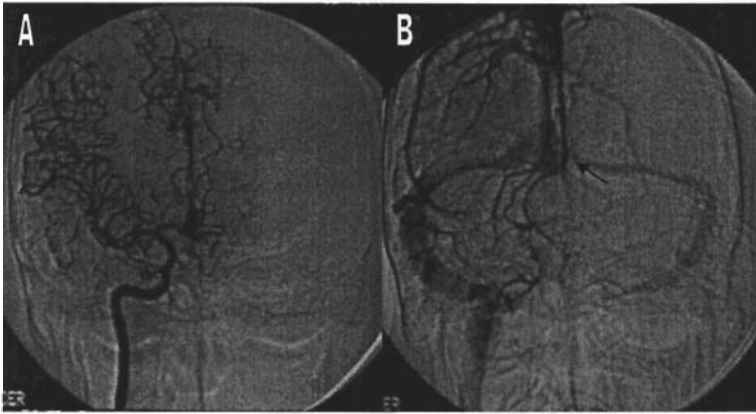


FIGURA 2 - Angiografía. **A** Fase arterial normal. **B** fase venosa que muestra el defecto de llenado sobre el seno longitudinal superior.

BIBLIOGRAFIA

1. Bevra Hannsh. Systemic Lupus Erythematosus. Kasper, Fauci, Longo, Braunwald, Hauser, Jameson editores. Harrison's: Principles of Internal Medicina. McGraw-Hill; 2005. p. 1960-1967.
2. Peter Schur. Systemic Lupus Erythematosus. Goldman. Cecil Textbook of Medicine. Saunders Company; 2004. p. 1661-1670.
3. Bevra Hannsh. Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Harris. Kelley's Textbook of Rheumatology. Elsevier; 2005. p. 1174-1200.
4. Jan Weening, Vivette D'Agati, Melvin Schwartz, Surya Seshan, Charles Alpers, Gerald Appel, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International* 2004;65:521-530.
5. Susanne Benseler, Earl Silverman. Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:443-467.
6. Tasneem Lalani, Jeffrey Kanne, Gregory Hatfield, Phebe Chen. Imaging Findings in Systemic Lupus Erythematosus. *RadioGraphics* 2004;24(4):1069-1086.
7. Kimber J. Cerebral venous sinus trombosis (Review). *Qjm* 2002;95(3):137-142.
8. Isabelle Crassard, Marie-Germaine Bousser. Trombosis venosa cerebral. Diagnóstico y tratamiento. En Barinagarrementeria, Cantú editores: Enfermedad vascular cerebral. Distrito Federal, México: Manual Moderno; 2003. p. 451-469.
9. Lee MK, Kim JH, Kang HR, Rho HJ, Nam EJ, Kim SW, et al. Systemic Lupus Erythematosus Complicated with Cerebral Venous Sinus Thrombosis: a Report of Two Cases. *J Korean Med Sci* 2001;16:351-354.
10. Bruy G. Controversias in lupus: nervous system involvement. *Ann Rheum Dis* 1995;54(3):159-167.

11. Shiozawa Z, Yoshida M, Kobayashi K, Tsunoda S, Mano T. Superior Sagittal Sinus Trombosis and Systemic Lupus Erythematosus (letter). *Ann Neurol* 1986;20:272.
12. Vidailhet M, Piette JC, Wechsler B, Bousser MG, Brunet P. Cerebral Venous Trombosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Stroke* 1990;21:1226-1231.
13. Kaplan RE, Spiringate JE, Feld LG, Cohe ME. Pseudo tumor cerebri associated with cerebral venous sinus thrombosis, internal jugular vein thrombosis and SLE. *J Pediatr* 1985;107:266-268.
14. Parnass SM, Goodwin JA, Patel DV, Levinson DJ, D'Arcy Reinhard J. Dural sinus thrombosis: A mechanism for pseudotumor cerebro in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol* 1987;41:152-155.
15. Levine SR, Keran S, Puzio K, Feit H, Patel SC, Welch KMA. Cerebral venous thrombosis with lupus anticoagulants: Report of two cases. *Stroke* 1987;18:801-804.
16. Uziel J, Laxer R, Blaser S, Andrew M, Schneider R, Silverman E. Cerebral vein thrombosis in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 1995;126:722-727.
17. Rood MJ, Haverman JF, Van Duinen SG, Breedveld FC, Verschuuren JJ, Huizinga TW. CNS involvement in systemic lupus erythematosus: a case with remarkable histopathological findings. *Ann Rheum Dis* 2001;60:299-300.
18. Portela PC, Pons CC, Torres MM, Borrego FR. Trombosis venosa cerebral como presentación de lupus eritematoso sistémico. *Rev Neurol* 2004;39(1):30-34.