



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ALTERACIONES NEUROLOGICAS Y POR IMAGEN
DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:**

REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. FLORICELA OLIVERA SOLORZANO

ASESORES DE TESIS:

**DRA. ROCIO MALDONADO VELÁZQUEZ
DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
DRA. BERTHA LILIA ROMERO BAIZABAL**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2010



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

Muchas personas han contribuido, de una u otra forma, a la elaboración de este trabajo. A todas ellas quiero expresar mi más sincero agradecimiento.

De forma especial, quiero agradecer el apoyo de mis padres, que siempre han estado conmigo y a pesar de la distancia no siento su lejanía.

A ti Carlos, por tu apoyo y ayuda incondicional en todo momento. Gracias por todos los buenos momentos a tu lado.

Gracias Dra. Maldonado, Dr Faugier, Zoilo, Samara y Liz por todo su apoyo y amistad, gran parte de lo que he aprendido se los debo a ustedes.

A ti Lupita, que siempre nos has ayudado, te vamos a extrañar mucho.

Sobre todo a los pacientes del CEDI, gracias a ustedes que son la parte más importante del servicio, por su paciencia y su fuerza para no darse por vencidos.

Y por supuesto, no puedo olvidar a aquellas personas que, en los últimos meses, me han aligerado del peso que suponen mis otras ocupaciones.

ÍNDICE

	Página
Título.....	4
Antecedentes.....	4
Marco teórico.....	6
Planteamiento del problema.....	15
Pregunta de Investigación.....	15
Justificación.....	16
Objetivos.....	16
Metodología.....	16
Descripción de Variables.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	24
Conclusiones.....	27
Referencias.....	30
Anexo.....	33

ANTECEDENTES:

EL Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, caracterizada por un compromiso multisistémico, episódico y la presencia de autoanticuerpos. Los órganos que pueden verse afectados más frecuentemente son el riñón y el Sistema Nervioso Central (SNC), en esta investigación nos enfocaremos a las alteraciones neurológicas y por imagen en estos pacientes.^(1,4,8)

En 1875, Hebra y Kaposi, presentaron el primer reporte de estupor y coma en LES.^(1, 17) La primera descripción completa sobre sintomatología neuropsiquiátrica es obtenida en los escritos de Harvey y Dubois en 1964.⁽¹⁷⁾ La descripción y determinación de los síntomas y signos clínicos de afección neurológica, de una patología tan compleja como el LES, ha sido múltiple y muy diversa. ^(1, 8 17)

En un 25 a 75% de los pacientes con LES se reporta afección en el Sistema Nervioso Central (SNC), aunque Devisnsky relata que la inflamación en el LES va difundida de arterias de mediano y pequeño calibre hasta capilares en vísceras, sinovias y membranas serosas. La presencia de sintomatología neurológica se observará en algún momento de la vida en estos pacientes. ^(1,26, 27) Diferentes aspectos de este cuadro sindrómico se han discutido en múltiples artículos y revisiones desde su nomenclatura: la determinación de los signos y síntomas neurológicos, progresión temporal de los mismos, el diagnóstico topográfico, la validez de la imagenología como aporte diagnóstico, inmunopatogenia asociada, hasta el diagnóstico diferencial referido. ^(20, 21)

Las manifestaciones neurológicas y psiquiátricas en LES han sido reportadas como vasculitis del SNC, lupus del SNC, neurolupus, lupus neuropsiquiátrico, síndrome orgánico cerebral o cerebritis lúpica; el término "lupus del SNC" es inapropiado ya que el sistema nervioso periférico puede estar implicado, el término "neuro" no incluye las manifestaciones psiquiátricas y el término "cerebritis" y "vasculitis" implican procesos inflamatorios que no siempre están presentes. ⁽³⁾

A pesar de que el pronóstico del LES en edad pediátrica (LESp) ha mejorado de manera considerable durante los últimos años, sigue siendo una enfermedad que plantea grandes retos, sobre todo en casos de respuesta parcial al tratamiento donde el riesgo de complicaciones graves es elevado. ^(5, 6) A medida que se comprenda mejor la patogenia del LES se desarrollarán nuevos tratamientos más específicos, eficaces y menos tóxicos, de lo cual se beneficiarán sin duda los pacientes con LES, especialmente a la población pediátrica. ^(1, 3, 4, 14)

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), en el 2002 fueron valorados 8 dominios cognitivos como parte de la evaluación del paciente con LES para detectar deterioro cognitivo, se encontró que las áreas de aprendizaje (86%), el nivel conceptual de abstracción (81%) fueron las más afectadas, siguiendo en orden de frecuencia la memoria, vía espacial, capacidad de síntesis y análisis; es decir, que el 100% de los pacientes analizados con o sin antecedentes de afección neurológica su función cognitiva estaba alterada en uno o varios dominios, en menor o mayor grado, con una frecuencia del 12-81% de acuerdo al dominio afectado. ⁽²⁸⁾

En México, no existe un reporte de alteraciones encontradas por resonancia magnética, en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas en LESp, por lo que siendo un estudio no invasivo es útil en la mayoría de los casos para valorar datos de alteración, principalmente vasculitis.

MARCO TEÓRICO:

El LES, prototipo de las enfermedades autoinmunes, es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una alteración en la respuesta inmunológica con producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos nucleares y cuyo resultado es la afectación de múltiples órganos y sistemas. Cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, diferentes hallazgos anatomopatológicos y una serie de anomalías inmunológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay varios estudios en adultos, se estima una incidencia del 2.0 al 7.6 por 100,000 por año, y la Prevalencia del 12 al 50 por 100,000. Los datos en niños son pocos. Algunos estudios en Estados Unidos estiman una incidencia del 0.53 y 0.60 por 100,000 por año, en pacientes pediátricos. La proporción de todos los pacientes con LES de inicio en la infancia se ha estimado del 15 al 17%.

El Lupus Eritematoso Pediátrico (LESp) representa aproximadamente entre el 15 y el 20 % del total de los pacientes con LES. Es más común en el sexo femenino que en el masculino, con una relación femenino : masculino de 2-3:1 a 9:1, dependiendo del estudio, La incidencia de la enfermedad varía en los diferentes grupos étnicos. En mujeres caucásicas la incidencia de LES con inicio antes de los 19 años de edad es entre 6 y 18,9 casos/100.000, mientras que en mujeres afroamericanas es de 20-30/100.000 y en mujeres oriundas de Puerto Rico es de 16-36,7/100.000. ⁽²²⁾ El diagnóstico del LES no es común antes de los 10 años de edad y la edad promedio de presentación es 12.1 años.^(1, 17, 27)

Las secuelas y la mortalidad del LESp se asocian con varios factores de riesgo: edad temprana al diagnóstico, sexo masculino y raza no caucásica (afroamericana, asiática e hispana). ^(5, 13, 14) En la población afroamericana la afección renal y neuropsiquiátrica (LES-NP) tiene tendencia a ser más grave. ⁽²²⁾

Sin embargo, la asociación entre estos factores de riesgo y un peor pronóstico es controvertida. En los últimos 50 años, la tasa de supervivencia del LESp ha mejorado de forma espectacular. De los años 1995 a 2004, la tasa de supervivencia a los 5 años ha aumentado del 50 al 90 % en pacientes con LES. (1, 17, 27)

La mortalidad en lupus en los años setentas y ochentas por afección renal era del 80 al 90%. Actualmente es de 0%. Siendo la principal causa de muerte las infecciones. (17)

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El LES es una enfermedad compleja en la que a pesar del gran volumen de investigación que genera desde hace muchos años, aún permanecen grandes incógnitas en cuanto a sus mecanismos etiopatogénicos. Sin embargo, se postulan factores de índole genético, hormonal y ambiental.

Factores genéticos.

Dichos factores se infieren por varias razones, una de ellas la incidencia familiar, presentándose entre el 5 y el 10% de forma más frecuente en personas con familiares con LES, que la población normal. Existe una mayor concordancia entre gemelos homocigotos comparada con heterocigotos (60% vs 9% respectivamente). (1, 14, 17, 27) Pero el hecho de que el 90% de pacientes carezcan de historia familiar lúpica confirma el hecho de que coexisten otros factores además de éstos.

Aunque la predisposición genética en el desarrollo del LES parece evidente, la mayoría de genes de susceptibilidad todavía se desconocen, aunque se ha demostrado que podrían estar implicados al menos doce, participando a través de diferentes vías, bien favoreciendo trastornos en el sistema inmune (déficits de complemento, formación de autoanticuerpos) o bien modificando la expresión de otros genes. (1,6,12,17,27)

Se ha observado una asociación del LES con antígenos HLA clase II (HLA DR2 y DR3), así como que la deficiencia de componentes del complemento, especialmente C4A predispone al desarrollo del LES. Más recientemente, se ha demostrado que la presencia de anticuerpos IgG contra la Glicoproteína asociada con fenómenos trombóticos en pacientes con síndrome antifosfolípido, también estrechamente relacionada con algunos haplotipos. (12)

Factores Hormonales.

Se considera que los estrógenos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad, ya que exacerba, facilitando la producción de anticuerpos anti-DNA y de inmunocomplejos circulantes. Existe evidencia de afectación hormonal por la mayor incidencia femenina, especialmente en la etapa de la vida en que están elevados. Así mismo, el estudio de niveles de hormonas sexuales en varones con LES arroja cifras elevadas de estrógenos en sangre y bajas en andrógenos. (2, 4)

Factores Ambientales.

Entre los más relacionadas con el LES, se encuentra la luz ultravioleta. Determinados virus (virus de Epstein-Barr, Citomegalovirus y Herpes simple tipo 1) ocasionan en animales de experimentación glomerulonefritis por inmunocomplejos e inducen la síntesis de anticuerpos antinucleares. Incluso la infección por Parvovirus puede imitar al lupus. (1, 14, 17)

Así mismo, la mayoría de los pacientes presentan fotosensibilidad, observándose relación entre la exposición a la luz solar y el inicio o exacerbación del LES. La luz ultravioleta tipo A puede exacerbar la actividad del lupus. (1, 14, 17)

Numerosos fármacos como la procainamida, hidralazina, clorpromazina, isoniazida, propiltiouracilo y anticonvulsivantes pueden originar un síndrome clínico similar al LES. (1, 12, 14) Por otro lado, la alimentación parece ser también un elemento a considerar; son especialmente importantes alimentos que contienen psoralenos (higos, perejil, apio), L-canavanina (legumbres) y las hidracinas (setas, hongos y humo de tabaco) se han asociado a la inducción de LES. (15, 16, 17)

Con respecto al estrés diversos estudios han demostrado el papel exacerbador que éste tiene en el curso del lupus. En concreto destacan los trabajos de Schbert y cols, Peralta-Ramírez, Jiménez-Alonso y Pérez García (2004) en los que comprueban que un incremento del estrés cotidiano produce un empeoramiento de la sintomatología de estos pacientes entre las 24 y 48 horas siguientes. ⁽¹⁷⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al inicio de presentación de LES se refiere una historia crónica con signos y síntomas intermitentes. Los síntomas constitucionales son comunes al inicio y durante las exacerbaciones. ^(1, 17)

El espectro clínico es muy variado de acuerdo al sistema involucrado. (Tabla 1). Las características clínicas y la afectación de los diferentes órganos varían dependiendo de la edad de presentación, el sexo y la raza. ⁽¹⁾ En general, los niños con LES desarrollan formas más graves de la enfermedad con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos con LES. La tasa de afectación de los diferentes órganos implicados en la enfermedad es también superior en niños.

Al inicio, el 40-90% de los niños se manifestarán con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), el 20-82 % con afectación renal, el 20-74 % con síntomas musculoesqueléticos, el 22-74 % con eritema malar, el 15-45% con linfadenopatías y el 15-74% con visceromegalia Con un riesgo de muerte del 16% antes de los 20 años.^(1, 5, 17) El diagnóstico de lupus antes de los 20 años representa un riesgo de muerte antes de los 35 años del 16%.

HALLAZGOS CLÍNICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO	
Constitucional	Fiebre, pérdida de peso
Cutánea	Eritema malar, lupus discoide, eritema periungueal, eritema, fotosensibilidad, alopecia, ulceraciones orales.
Músculoesquelético	Poliartralgia, Artritis, tenosinovitis, miopatía, necrosis aséptica
Vascular	Fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, trombosis, eritromegalia, lupus profundo.

Cardiaco	Pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis, endocarditis de Libman – Sacks
Pulmonar	Pleuritis, neumonitis basilar, atelectasia, hemorragia pulmonar
Gastrointestinal	Peritonitis, disfunción esofágica, colitis.
Hígado, bazo, ganglios	Hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía
Neurológico	Síndrome orgánico cerebral, Crisis convulsivas, Psicosis, corea, accidente cerebrovascular, parálisis de nervios craneales, pseudotumor cerebri.
Ocular	Exudado, Papiledema, retinopatía
Renal	Glomerulonefritis, síndrome nefrótico, uremia, hipertensión

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del LES por Órganos y Sistemas).

Tal como se ha mencionado anteriormente, el LES puede cursar con distintas manifestaciones, entre ellas la implicación del Sistema Nervioso (SN). ⁽¹⁾

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología reúne un comité compuesto por reumatólogos, neurólogos, psiquiatras, neuropsicólogos y hematólogos, con el fin de desarrollar definiciones, informes, recomendaciones de diagnóstico y evaluación para el lupus con implicación del SN (*ACR AD HOC COMMITTEE ON NEUROPSYCHIATRIC LUPUS NOMENCLATURE, 1999*) que permitan realizar un diagnóstico más fiable y eficaz a la hora de detectar estos síntomas, sobre todo en pacientes con síntomas que pasan más desapercibidos. Así se crearon 19 síndromes que definirían a partir de entonces el lupus neuropsiquiátrico (NPLES).

Tabla 2.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO
Meningitis Aséptica	Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedad Cerebrovascular	Desórdenes Autonómicos
Síndrome Desmielinizante	Mononeuropatía
Cefalea (incluida Migraña)	Miastenia Gravis
Corea	Neuropatía Craneal
Mielopatía	Plexopatía
Trastorno Convulsivo	Polineuropatía
Estado Confusional Agudo (Delirio)	
Desórdenes de Ansiedad	
Disfunción Cognitiva	

Trastornos de Animo	
Psicosis	

Tabla 2. Síndrome Neuropsiquiátrico en Lupus Eritematoso Sistémico

Se hace el diagnóstico de NPLES si se conoce la definición de dicho caso agregado a 3 o más de los criterios del ACR para LES, en caso de no contar con suficientes criterios se deberá clasificar como posible. (3)

La implicación del SN en el LES oscila entre un 14-90%, y por supuesto, dichas alteraciones se corresponden con hallazgos de técnicas de neuroimagen que arrojan una prevalencia de deterioro cerebral del 25-50% en pacientes sin NPLES, y aumenta del 15-78% en pacientes con NPLES. (1, 3, 5, 6)

Los mecanismos causales de estas alteraciones cerebrales aun no son claros, planteándose como posibles explicaciones, complejos inmunes vasculares y perivasculares, interacciones entre anticuerpos y antígenos en la membrana celular, producción local de citocinas y autorreactividad mediada por la inducción de las células, vasculopatía y trombosis mediada por anticuerpos. El más implicado es el Anticuerpo P robosomal seguido de los anticuerpos antineuronales. (1, 26)

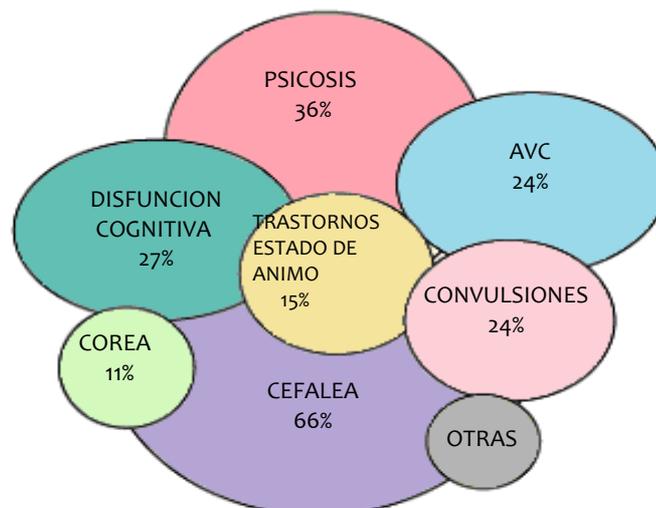


Grafico 1. Alteraciones Neurológicas en LES Pediátrico

Existen varias escalas de medición sobre la actividad de la enfermedad, en nuestro medio la más utilizada es la escala de SLEDAI-MEX, la cual se realiza dentro de los 10 días previos a la evaluación, comprende alteraciones clínicas y por laboratorio de rutina, clasificándose en actividad, probable actividad e inactivo, de acuerdo al puntaje obtenido. Tabla 3.

PUNTAJE	DESCRIPCIÓN	
8	Trastornos Neurológicos: Psicosis, alucinaciones, convulsiones, síndrome orgánico cerebral.	TOTAL 32 PUNTOS Actividad: > 5 Probable Actividad: 2-5 Inactivo: 0-1
6	Renal: Cilindros hemáticos granulosos o eritrocitarios, hematuria, proteinuria, aumento de Creatinina.	
4	Vasculitis	
3	Hemólisis o trombocitopenia	
3	Miositis	
2	Artritis	
2	Afección mucocutánea	
2	Serositis	
1	Fiebre o Fatiga	
1	Leucolinfopenia	

Tabla 3. SLEDAI-MEX. Escala de actividad.

Los hallazgos mediante técnicas de neuroimagen apoyan dicha hipótesis, encontrándose lesiones en sustancia blanca en pacientes no NPLES, infartos, hemorragia y atrofia generalizada, así como hiperintensidad en dicha sustancia blanca y aumento de los ventrículos. ^(10, 11, 14)

En cuanto a los hallazgos con RMN, muchos son los estudios y conclusiones que se han derivado de ellos, un estudio de Baum, Hopo, Nehrig, Stöver y Corner, encuentra una Prevalencia total del 76% de daño mediante esta técnica, siendo prevalentes las lesiones no periventriculares en sustancia blanca frontal y la adyacente a los ventrículos, así como la atrofia cortical. ⁽¹⁰⁾

En general, los datos arrojados por este tipo de técnica apoyan la hipótesis de lesiones subcorticales en sustancia blanca y zonas periventriculares, aunque también un pequeño porcentaje de atrofia cortical (10%). Sin embargo, las carencias de dicha técnica, así como la existencia de estudios que han demostrado la utilidad en la detección de implicación del SN en pacientes con LES

ha hecho que en ocasiones haya sido criticada; no obstante, investigaciones recientes demuestran su utilidad en el diagnóstico de alteraciones cerebrales en este tipo de pacientes, Los datos típicamente encontrados con esta técnica son las lesiones focales subcorticales en sustancia blanca (15-60%), atrofia cortical, cambios periventriculares, dilatación ventricular y zonas de infarto. (10, 11, 12, 14, 24)

TRATAMIENTO

La mayoría de autores coincide en que hasta hoy la base de tratamiento siguen siendo los corticoides, y en casos necesarios, pulsos intravenosos. El tratamiento dependerá según la evidencia de imagen y su correlación clínica. En inicio pueden administrarse pulsos de metilprednisolona 10-30mg/kg/día, con dosis máxima de 1 gramo, por un lapso de al menos tres días.

En forma concomitante es el uso de bolos de Ciclofosfamida en dosis de 500 a 750 mg/m²/día, de acuerdo a evolución dejar un esquema mensual por tres a seis meses, con estudio de imagen de control. En casos refractarios, el uso de inmunoglobulina o Rituximab esta indicado bajo circunstancias muy precisas. La plasmaféresis es otra opción, considerando los reportes negativos sobre este tratamiento y los riesgos concomitantes de la misma (13, 29)

En casos menos sintomáticos se sugiere prednisona a dosis de 1-2mg/kgd con máximo de 60mg al día por 4 a 6 semanas, de acuerdo a evolución clínica y resolución de la sintomatología, en combinación con Azatioprina 3mg/kgd sin sobrepasar 200mg al día.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que se atienden en el servicio de Reumatología del HIMFG, desconocemos la frecuencia de presentación de manifestaciones neurológicas y hallazgos por imagen (RMN) al momento del diagnóstico así como sus cambios de acuerdo a la evolución y posterior al tratamiento convencional del mismo.

No existen en México, descripciones de las alteraciones por resonancia magnética de pacientes con neurolupus en pacientes pediátricos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas y alteraciones en la Resonancia Magnética al momento del inicio de las manifestaciones neurológicas, y que comportamiento presentan a 6 meses de tratamiento?

OBJETIVO:**General:**

Describir la presentación de alteraciones neurológicas de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes pediátricos y las alteraciones por IRM.

JUSTIFICACIÓN:

Cada centro de atención de enfermedades reumatológicas, en este caso, de presentación en la infancia, debe mantener un registro continuo y actualizado de sus patologías, incluyendo la forma de presentación y seguimiento, con una proyección real en protocolos de diagnóstico y tratamiento; de la misma manera es conveniente realizar una evaluación comparativa con otros centros a nivel internacional.

Debido a que el HIMFG es un Instituto Nacional de Salud y centro de referencia para patologías que ameritan atención en un tercer nivel, como lo es el Lupus Eritematoso Sistémico, es imperativo conocer su espectro de presentación en la población que atendemos, con el objetivo de realizar un diagnóstico más certero para brindar un tratamiento oportuno, limitando complicaciones y secuelas posibles.

METODOLOGÍA:

Tipo de estudio: observacional, descriptivo, retrolectivo.

Se revisaron en el archivo clínico del HIMFG, los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES que acudieron al Servicio de Reumatología entre enero del 2006 y Junio de 2009, que tuvieron por lo menos 1 año de seguimiento en la consulta externa.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico, que cumplan por lo menos 4 criterios de la ACR, incluyendo manifestaciones neurológicas del NPLES

Criterios de exclusión:

- Falta de seguimiento de por lo menos un año.
- Enfermedad autoinmune asociada. Definida como la presencia de otra enfermedad inmunológica en el transcurso de la evolución del LES, tales como: Dermatomiositis, Artritis Idiopática Juvenil, Esclerodermia, Hepatitis Autoinmune, Tiroiditis Autoinmune o Síndrome de Sjögren.
- Lupus incompleto
- Alteraciones del SNC o periférico que no estén contemplados por el comité neuropsiquiátrico para neurolupus de 1999.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Edad:

Edad al momento del diagnóstico expresada en años.

- Cuantitativa continua

Género:

Masculino o femenino

- Cualitativa nominal dicotómica

Tiempo de evolución:

Tiempo comprendido entre la aparición de la primera manifestación y el momento en que se realizó el diagnóstico, expresado en meses.

Tiempo entre el diagnóstico de lupus y las manifestaciones de neurolupus.

- Cuantitativa continua

Antecedente infeccioso:

Cualquier evento infeccioso identificado un mes previo a las manifestaciones neurológicas

Presente o ausente

- Cualitativa nominal dicotómica

Manifestación inicial:

Definida como la sintomatología neurológica, con la cual inicia la enfermedad.

SLEDAI

Definido como el índice de actividad de LES.

Cambios por resonancia magnética:

Definidos como las alteraciones en la vasculatura cerebral por fenómeno de arrosamiento, vasoespasmo o disminución del calibre.

Definidos como afección del parénquima cerebral

Presente o ausente

- Cualitativa nominal dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión y prueba T pareada para análisis de variables utilizando programa de estadística SPSS 16.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En todo momento se guardó el anonimato de los pacientes incluidos, y debido a que el estudio no influyó en el manejo de los pacientes no se requirió de consentimiento informado para su inclusión.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Hubo limitación en el número de pacientes incluidos en el estudio debido a falta de disponibilidad del total de los expedientes en el archivo clínico y radiológico.

No fue posible corroborar o excluir causas infecciosas como precipitantes de actividad lúpica a nivel de sistema nervioso, al no contar con serologías y/o cultivos en la mayoría de los casos.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de LES en el periodo comprendido entre Enero del 2006 y Junio del 2009, encontrándose 21 pacientes con LES y afección neurológica, de los cuales se incluyeron únicamente 14 que cumplieron con los criterios de selección. Trece pacientes corresponden al género femenino (92.9%) y sólo un paciente del género masculino, teniendo una relación mujer:hombre 9.1:1. La edad media al diagnóstico del LES fue de 11.2 años, (rango 4-15 años). La media del tiempo de evolución del diagnóstico de LES al inicio de las manifestaciones neurológicas fue de 16 meses con una mediana de 12 meses (rango 0- 36 meses).

De los 14 pacientes (100%), ninguno se tenía documentado en el momento de las manifestaciones neurológicas, estudios para descartar posible etiología infecciosa desencadenante de las mismas. En un paciente se comenta la posibilidad de neuroinfección sin embargo no hay estudios que lo apoyen.

El 28.5% de los pacientes presentaba alteraciones neurológicas comprendidas dentro de NPLES al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico. Los restantes (71.5%) presentaron las alteraciones neurológicas dentro de los siguientes 36 meses al diagnóstico de LES (media 16.2 meses). El 100% de los pacientes cumplieron por lo menos con 4 de los 11 criterios de la ACR para LES incluyendo las manifestaciones neurológicas.

De las alteraciones neurológicas, predominó la Cefalea, presente en 10 pacientes (71.4%), seguida por Crisis convulsivas en 5 pacientes (35.7%), Alucinaciones visuales y auditivas en 4 pacientes (28.5%), Coreoatetosis en 2 pacientes (14.2%) y Ecolalia, Afasia, Desorientación, Delirio y Poliradiculoneuropatía en 1 paciente con el 7.1% en cada uno de ellos. Cabe mencionar que el 64% de los pacientes presentaron 2 o más alteraciones neurológicas al diagnóstico, y el 35.7% solo tuvieron una manifestación con un rango de 1-4 y una media de 1.8. Gráfico 1.

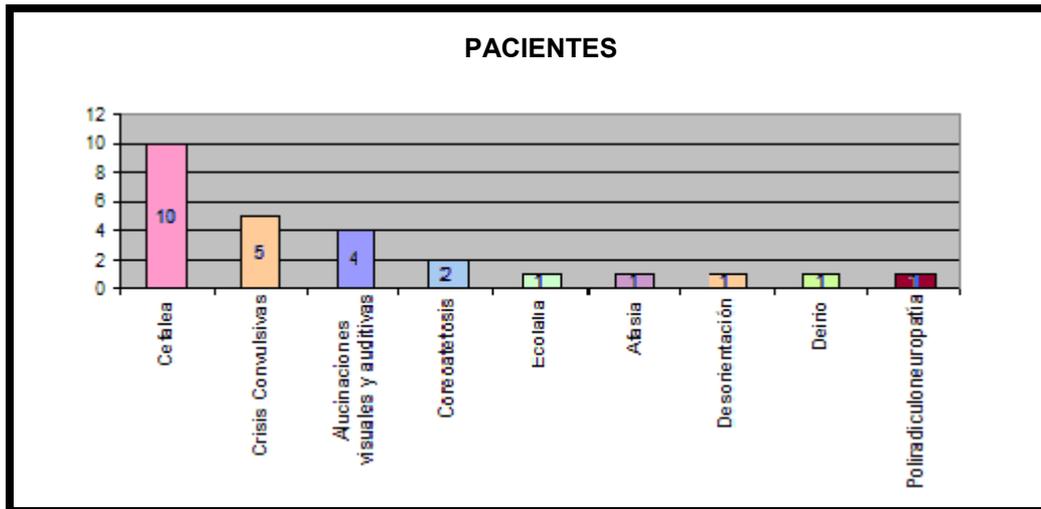


Gráfico 1. Alteraciones neurológicas

Se evaluó la actividad de la enfermedad con la escala de SLEDAI-MEX, al inicio de las alteraciones neurológicas, así como a los 3 y 6 meses de iniciado el manejo inmunosupresor convencional. Tabla 4.

	Meses de Seguimiento	Mediana	Media	Intervalo
SLEDAI	0	13	12.7	9-15
	3	3.5	4.2	1-9
	6	2	1.9	1-3

Tabla 4. Actividad de la enfermedad durante el tratamiento

De acuerdo al SLEDAI, se clasificaron a los pacientes en enfermedad activa con puntajes arriba de 5, en probables activos con 2-5 y no activos o no actividad con 0-1 punto. Teniendo al inicio los 14 pacientes (100%) enfermedad activa, a los 3 meses 4 pacientes (28.5%) y al término del manejo inmunosupresor convencional ningún paciente activo. Gráfico 2.

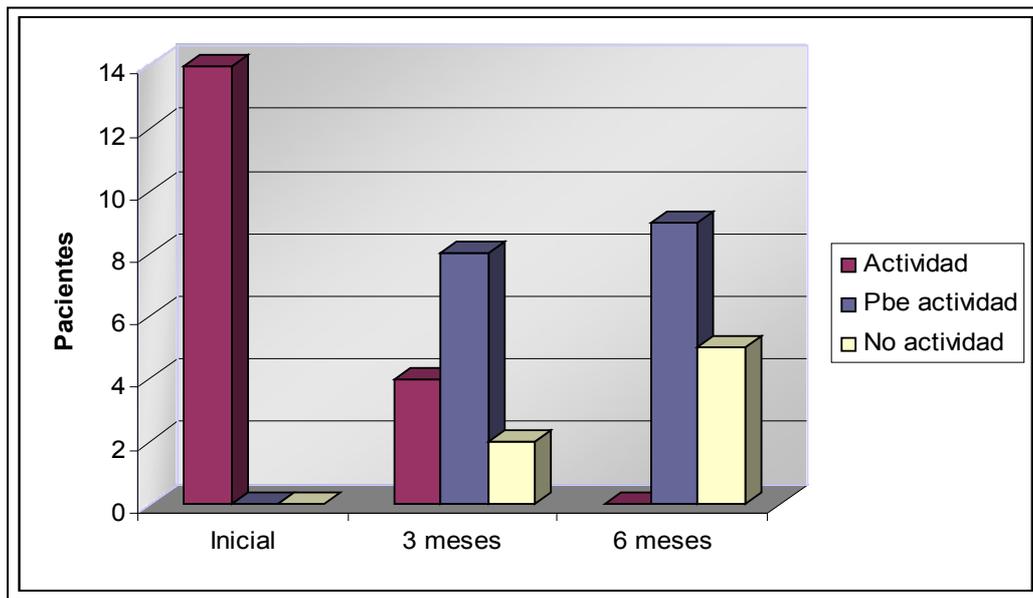


Gráfico 2. Evolución de los pacientes de acuerdo a la actividad de la enfermedad SLEDAI-MEX

Se realizó estudio de imagen por resonancia magnética a todos los pacientes del estudio al inicio de las manifestaciones neurológicas, encontrando en todos ellos alteraciones a nivel vascular y sólo en 1 paciente con imágenes de hiperintensidad que involucra sustancia gris y blanca. Dentro de las alteraciones vasculares la predominante fue el fenómeno de arrosamiento presente en el 57.1% de los pacientes (9), disminución de calibre vascular en el 35.7% (5), y en un paciente vasoespasmio arterial y venoso (7.1%). Gráfico 2.

En cambio en el estudio de imagen de control que se realizó posterior a 6 y 9 meses del inicial, una vez concluido el manejo inmunosupresor intravenoso (media 6.3 meses), se observaron las siguientes alteraciones, el fenómeno de arrosamiento como alteración vascular predominante en el estudio inicial solo fue documentado en un paciente (7.1%) en el estudio de control. Tres pacientes (21.4%) con disminución del calibre y en 6 pacientes (42.8%) se reportaron alteraciones de vasoespasmio arterial o venoso, sin otras alteraciones vasculares agregadas. Gráfico 3.

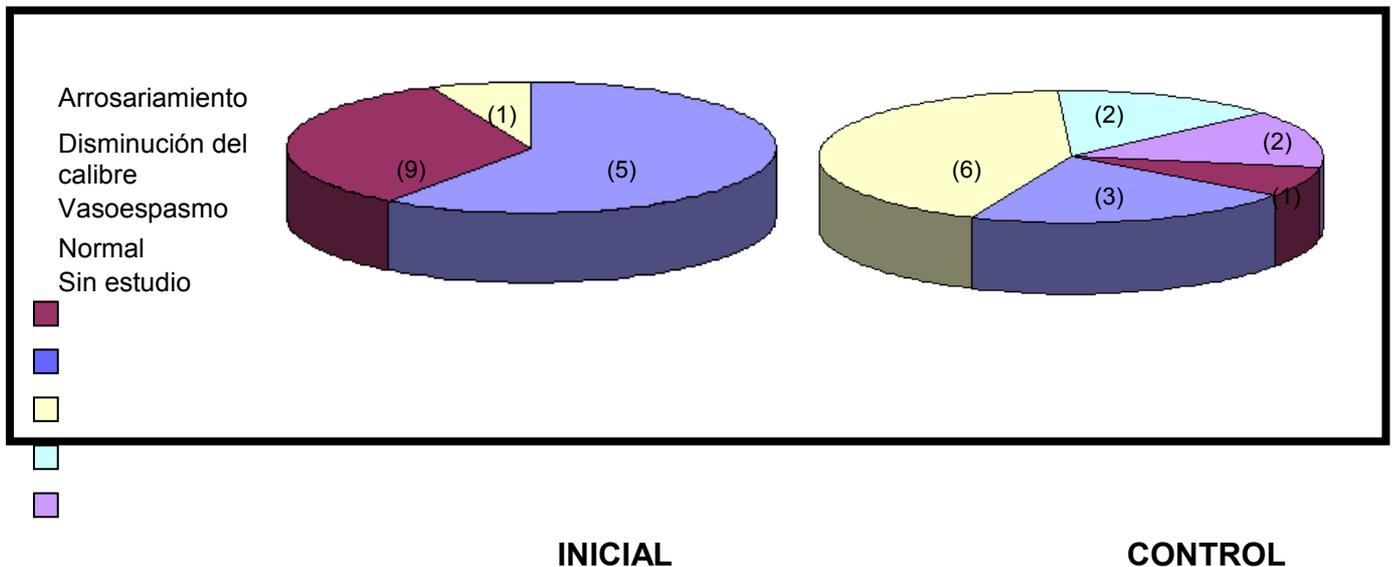


Gráfico 3. Hallazgos en IRM

En cuanto al tratamiento el 100% de los pacientes fueron manejados con pulsos de Metilprednisolona al inicio de los síntomas, el 42.8% (n 6), se administraron 5 pulsos a dosis de 30mg/kg/día, máximo 1gramo por día y el 57.2% (n 8), sólo con 3 pulsos. Todos los pacientes con 6 pulsos mensuales de Ciclofosfamida a dosis de 750mg/m²/dosis, en ninguno de los pacientes el tratamiento fue suspendido.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor por vía oral, la administración de esteroide (PDN) fue variable, 10 pacientes (71.4%), la dosis fue de 2mg/kg/día (60mg/día dosis máxima), durante de 4 semanas y los 4 pacientes restantes se utilizo por 6 semanas (28.6%), con disminución gradual del mismo. A los 6 meses, todos los pacientes tenían una dosis de 5mg/día. La azatioprina fue instaurada en todos los pacientes con dosis media de 2.7mg/kg/día (rango 1.6 a 3.4). Solo en 1 paciente se administro Metotrexate intratecal por no haber mejoría al manejo previo, con buena respuesta al remitir alteraciones neurológicas.

DISCUSIÓN:

El Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad multisistémica autoinmune, se estima una incidencia de 6 a 18.9 casos por cada 100,000 niños menores de 19 años, presentando pequeñas variaciones de acuerdo a las series publicadas. En los pacientes mexicanos pediátricos se desconoce la incidencia de esta enfermedad.

El diagnóstico sin embargo en muchas ocasiones presenta un reto para el médico de primer contacto, inclusive para el pediatra ya que por la gama de manifestaciones iniciales de la enfermedad y el diferente comportamiento clínico con signos y síntomas inespecíficos resulta difícil pensar en dicha enfermedad desde un inicio como primera posibilidad diagnóstica.

La edad de presentación mas habitual es en la etapa de adolescencia o niñez tardía, con una media de 11.8 años en nuestra población, que corresponde a lo reportado en la literatura. En población estadounidense se reporta una media de presentación de 12.3 años, en niños canadienses con 11.6 años y en niños finlandeses con 11.7 años.

Hasta el momento no existen reportes sobre la forma de inicio de manifestaciones neurológicas en pacientes con LES pediátrico, o la proporción de estos pacientes

que debutaron con manifestaciones neuropsiquiátricas como primer síntoma o signo de los establecidos dentro de los criterios para la ACR.

Dentro de nuestra población documentamos que el 32% de los pacientes iniciaron con manifestaciones neurológicas previas al diagnóstico de LES, en cambio se reporta que solo el 12% de los pacientes tienen un diagnóstico neurológico previo, no correspondiendo a lo encontrado, probablemente se deba a que en nuestro hospital siendo un centro de referencia, la mayoría de los pacientes iniciaron manejo en otros centros hospitalarios, y la captación de los mismos se realiza en forma tardía.

En cuanto a las alteraciones por imagen, Oku, K y Atsumi mencionan que se encuentran lesiones en sustancia blanca como hallazgo predominante, así como atrofia generalizada. ⁽¹⁰⁾ Sin embargo, en nuestra población de estudio sólo en un paciente se documentó, esto probablemente se debe a que los diferentes estudios reportados son realizados en la población adulta.

En los pacientes de nuestro estudio se encontró que la lesión predominante fue el fenómeno de arrosamiento como datos de vasculitis, esto concuerda con los datos publicados Calebrase LH.⁽¹¹⁾ Por lo que siendo un estudio no invasivo nos orienta de manera importante para documentar alteración en pacientes con manifestaciones neurológicas, sin embargo es importante realizar una correlación con la clínica.

Debemos realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial, para descartar causas secundarias de estas manifestaciones; la investigación debe estar acompañada por imágenes donde la Resonancia Magnética Nuclear y Angioresonancia ocupen un lugar especial. Conjuntamente y en carácter no menos importante y de aspecto complementario la determinación serológica de anticuerpo anticardiolipina, anticuerpo antifosfolípidos y anticuerpo P antiribosomal; permitirán un mejor esclarecimiento del síndrome clínico de manifestaciones neurológicas y

psiquiátricas del Lupus Eritematoso Sistémico. Al respecto, sobresale que en nuestra población de estudio sólo un paciente tenía determinaciones de anticuerpos específicos para neurolupus. El resto, aunque fueron solicitados, no fueron realizados, por las características de nuestro medio. Es casi imposible llevar a cabo una evaluación de actividad de la enfermedad por medio de títulos de anticuerpos, por el alto costo que estos implican.

De acuerdo a la evolución de los pacientes hubo en el 42% de los casos las alteraciones neurológicas al momento del diagnóstico del LES, y durante su evolución se encontró, que al instaurar un tratamiento inmunosupresor agresivo, se logró la remisión de la sintomatología durante el tratamiento (6 meses). Por lo que en la actualidad el manejo es indispensable, ya que las secuelas de dicho daño pueden ser irreversibles.

CONCLUSIONES:

1. Posterior a la descripción realizada en 1999, existen en la actualidad 19 síndromes característicos en el Síndrome Neuropsiquiátrico en Lupus Eritematoso Sistémico. La sospecha es y seguirá siendo clínica y sólo la misma nos llevará a un correcto diagnóstico. En muchas ocasiones será bajo un proceso de exclusión apoyados en estudios de imagen como es la RMN con angioresonancia, anticuerpos, punción lumbar, etc.
2. La edad de presentación del LES en pacientes del HIMFG, es similar a lo reportado en la literatura.
3. La cefalea fue el síntoma neurológico más frecuentemente encontrado.
4. La técnica de neuroimagen recomendada es la Resonancia Magnética Nuclear, ya que detecta lesiones hasta en un 80% de sujetos con neurolupus, estas consisten a menudo en aumentos de señal multifocal de la sustancia blanca en la secuencia T2, que representan microinfartos cerebrales. Dentro de las alteraciones en la angioresonancia el fenómeno de arrosamiento fue el hallazgo predominante.
5. El índice de actividad (SLEDAI) se correlaciono con las manifestaciones neurológicas así como la mejoría y cambios encontrados en la resonancia de control, por lo que siendo un estudio no invasivo y altamente específico, se debería realizar a todo paciente con LES e inicio de manifestaciones neurológicas, ya que la TC y LCR habitualmente se reporta normal.

6. El tratamiento del neurolupus depende de la presentación clínica y de su gravedad. Si los síntomas son intensos o progresivos se emplean corticoides en dosis altas, de forma aislada o en asociación con otros inmunosupresores. Cuando existen convulsiones se utilizan fármacos antiepilépticos en la fase aguda, que podrán suprimirse en pocos meses si no recurren ni se detecta focalización neurológica.
7. En caso de trastornos de conducta se emplearan los fármacos específicos ante como pueden ser los antidepresivos, antipsicóticos, etc. Si la afección es a nivel de sistema nervioso periférico, se emplearan tratamientos específicos para neuropatías, debilidad muscular u otras manifestaciones.
8. Es indispensable el manejo multidisciplinario en estos pacientes, el equipo médico debe incluir: psicólogos, psiquiatras, infectólogos, neurólogos, neurofisiólogos, neuroradiólogos, reumatólogos, medicina física y rehabilitación, clínica del dolor, nutriólogos.
9. El oportuno diagnóstico, favorecerá una adecuada terapéutica que resolverá en forma temprana el evento de neurolupus, controlará la actividad lúpica, disminuyendo riesgo de complicaciones y secuelas. Elementos que ayudarán al paciente a tener mejor calidad de vida.

REFERENCIAS:

1. Cassidy JT, Petty RE, editors. Juvenil dermatomyositis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 5a ed. Philadelphia. WB Saunders;2005:407-441
2. Devinsky et al. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus. The role of vasculitis, heart embolia and thrombocytopenia. Ann Neurol 1998.
3. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case definitions of Neuropsychiatric Lupus Syndromes. Acr And Hoc Committee On Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. Arthritis & Rheumatology 1999; 42: 599-608.
4. Kassan SS, Lockshin MD. Central nervous system lupus erythematosus: the need for classification. Arthritis Rheumatol. 1979; 22:1382-5.
5. Singer J, Deuburg SA and the ad HOC Neuropsychiatric Lupus Workshop Group. Diagnostic criteria for neuropsychiatry systemic lupus erythematosus. The results of consensus meeting. Journal of Rheumatology 1990; 17:1397-402.
6. Jennekens FGI, Koter L: The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatol 2002, 41:605-618.
7. Mitsikostas DD, Shitakes PP, Goads by PJ: A meta-analysis for headache in systemic lupus erythemathosus: the evidence and the myth. Cerebro 2004, 127:1200-09.
8. Ainala, Loukkola J, Pettol Aj, et al: The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology 2001; 57:496-500.
9. Jara L, Irigoyen L, Ortiz M de J, et al: Prolactin and ilterleukin- 6 in neuropsychiatric lupus erythematosus. Clin. Rheumatol 1998;17:110-114.
10. Oku K, Atsumi T, et al. Cerebral imaging by magnetig resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. Rheumatology 2003;42:773-777.
11. Calabrese LH, Duna GF, Lie Jt: Vasculitis in the central nervous system. Arthritis Rheum1997; 40:1189.
12. Jennekens F.G, Kater L. Review: The Central Nervous System in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology 2002;41:619- 630.
13. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R. et al.Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Disease 2005;64:620-625.

14. Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:443-67.
15. Vyas S, Hidalgo G, Baqi N, Von Gizyki H, Singh A. Outcome in African-American children of neuropsychiatric lupus and lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:45-9.
16. Jiménez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2003;25:3-12.
17. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:1536-42.
18. Von Rokitsansky. Ueber einige der wichtigstigen krankheiten der arterien. *Denkschriftender kais akad der wissenschaften besonders abgedruckt.* 1854:49.
19. Younger DS, Hays AP, Brust JCM, et al: Granulomatous angiitis of the brain: An inflammatory reaction of diverse etiology. *Arch. Neurol* 1988;45:514.
20. Kwon SU, Kon JV, Kims JS: Vertebrobasilar artery territory infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Clin. Neurol. Neurosurgery* 1999; 101: 62-67.
21. Ampelas JF, Wattiaux MJ, Van Amerongen AP: Psychiatric manifestations of lupus erythematosus systemic and Sjogren Syndrome. *Cerebro* 2001; 27(6): 558-99.
22. Seguí J., Ramos-Casals M, García-Carrasco M, de Flores T, Cervera R, Valdes M, Font J., Ingelmo M.: Psychiatric and psychosocial disorders in patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal study and inactive stages of the disease. *Lupus* 2000; 9 (8):584-8.
23. Asherson RA: Antiphospholipid antibodies and syndromes. In Lathita RG (ed): *Systemic Lupus Erythematosus: An Analysis of 249 cases*, 2nd ed. New York Churchill Livingstone, 1992:587.
24. Petri M: Thrombosis and systemic lupus erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort perspective [Editorial]. *ScandJ. Rheumatol* 1996; 25: 191-93.
25. Hanly J, Walsh N, Fisk J, et al: Cognitive impairment and autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 411-416.
26. Gerli R, Caponi L. Clinical and Serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002;41:1357-1366.
27. West Sg, Woodruff E, Werner Mh, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10 year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med.* 1995; 99: 153-163.

28. Casciola-Rosen L, Rosen A: Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus* 6: 175-180, 1997.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha		Expediente		
Edad	años	Sexo		Masculino 1 Femenino 2
Edad al diagnóstico				
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y aparición de la primera alteración neurológica			meses	
Alteración neurológica	Fecha	Alteración neurológica	Fecha	
1. Meningitis Aséptica		11. Síndrome de Guillain-Barré		
2. Enfermedad Cerebrovascular		12. Desórdenes Autonómicos		
3. Síndrome Desmielinizante		13. Mononeuropatía		
4. Cefalea (incluida Migraña)		14. Miastenia Gravis		
5. Corea		15. Neuropatía Craneal		
6. Mielopatía		16. Plexopatía		
7. Trastorno Convulsivo		17. Polineuropatía		
8. Estado Confusional Agudo		18. Disfunción Cognitiva		
9. Desórdenes de Ansiedad		19. Trastornos de Animo		
10. Psicosis				

LABORATORIO	FECHA	INFECCION CONFIRMADA AL DIAGNOSTICO DE ALTERACIONES NEUROLOGICAS
C3		
C4		
Anti-DNA		
Anti-Neuronales		
Aticardiolipinas		
Anti- P ribosomal		

SLEDAI inicial	SLEDAI 3 meses	SLEDAI 6 meses
IRM INICIAL	HALLAZGOS IRM	
IRM 6 MESES	HALLAZGOS IRM	
TRATAMIENTO Y DURACION		