



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MEDICO  
NACIONAL "LA RAZA"

## ***COMPORTAMIENTO CLÍNICO, DE LABORATORIO Y NEURO-IMAGEN EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEUROPSIQUIÁTRICO***

### **TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

**PEDIATRÍA**

PRESENTA:

**DR. JESUS MONROY UBALDO**

TUTOR

**DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ**

ASESOR METODOLÓGICO

**DR. MARTIN ARTURO SILVA RAMIREZ**

CO- TUTOR

**DRA. ADRIANA IVONNE CESPEDES CRUZ**



MÉXICO, D.F

2011



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.

---

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL  
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. "LA RAZA"

---

DRA. MARITZA ZEFERINO CRUZ  
TUTOR DE TESIS Y MEDICA ADSCRITA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA PEDIATRICA DE  
LA UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. LA RAZA

---

DR. MARIO GONZÁLEZ VITE  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA  
UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N LA RAZA

---

DR. MARTIN ARTURO SILVA RAMIREZ  
ASESOR METODOLÓGICO Y MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEURLOGIA  
PEDIATRÍCA DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR.  
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. LA RAZA

---

DRA. ADRIANA IVONNE CESPEDES CRUZ  
CO- TUTOR DE TESIS Y MEDICA ADSCRITA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA  
PEDIATRICA DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
C.M.N. LA RAZA

## INDICE

	PÁGINA
Resumen	4
Marco Teórico	5
Material y Métodos	18
Resultados	19
Discusión	23
Conclusiones	25
Bibliografía	26
Anexos	32
Instrumentos de Recolección de Datos	34

## COMPORTAMIENTO CLÍNICO, DE LABORATORIO Y NEURO-IMAGEN EN NIÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO NEUROPSIQUIÁTRICO

### RESUMEN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, resultado de la falla en la regulación del sistema inmunológico; que conlleva a la producción de anticuerpos, formación de complejos inmunes y a la activación del sistema del complemento con posibilidad de daño en múltiples órganos. A diferencia de otras manifestaciones, el compromiso a nivel del sistema nervioso ocurre durante su evolución en el 70% y en el 40% de los casos, es la primera manifestación de la enfermedad. El Colegio Americano de Reumatología (CAR) en 1999 desarrolló una nomenclatura estándar para el estudio del lupus Neuro-psiquiátrico (LES-NP) que incluye 19 síndromes neurológicos. En la actualidad existen escasas series de casos que reportan el comportamiento clínico en la edad pediátrica, motivo de interés de la realización del presente estudio en nuestra población.

**OBJETIVO:** Identificar el comportamiento clínico, de laboratorio y neuro-imagen en niños con Lupus Eritematoso Sistémico Neuro-psiquiátrico atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General Centro Médico Nacional La Raza (UMAE HG CMN La Raza).

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Variables demográficas: sexo y edad; variables de relevancia: comportamiento clínico, de laboratorio y neuro-imagen en niños con lupus eritematoso sistémico Neuropsiquiátrico.

Se efectuó la revisión de expedientes y estudios de imagen realizados a niños de 5 a 15 años con diagnóstico de LES-NP, atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza, durante el período comprendido de junio 2002 a junio 2008. Se obtuvo la información, de acuerdo a las hojas de recolección de datos, que incluye los aspectos clínicos, de laboratorio y de neuro-imagen.

Para su análisis se utilizó estadística descriptiva.

**RESULTADOS:** De 175 pacientes con LES, 25 (14%) presentó LES-NP, la edad promedio al diagnóstico de 11.7 años, con predominio del género femenino, 50% se expresó durante el debut de la enfermedad, las principales manifestaciones, fueron trastorno convulsivo 48%, neuropatía craneal 36% y cefalea 28%, otras manifestaciones no neurológicas frecuentes fueron de tipo cutáneo articular y renal. Leucopenia, hipocomplementemia y positividad a anticuerpos antinucleares y anticardiolipinas fueron los más observados. A nivel de estudios de imagen la resonancia magnética mostró alteraciones en el 50% de los casos en que se realizó con predominio de manifestaciones como atrofia cortical, isquemia y desmielinización, en relación al SPECT se documentó hipoperfusión en el 60% de los pacientes en que se realizó.

**CONCLUSION:** El lupus eritematoso sistémico con manifestación neurológica, es un padecimiento heterogéneo, el cual no cuenta al momento con manifestación clínica, de laboratorio y/o radiológica que proporcione algún dato patognomónico de la enfermedad; por lo que corresponderá al clínico realizar una evaluación integral para su abordaje diagnóstico.

El comportamiento clínico, serológico y de imagen encontrados en nuestro grupo de pacientes es muy similar al descrito en otras series de lupus neuro-psiquiátrico de inicio juvenil.

## Marco Teórico.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica de causa desconocida, la caracterizan la producción de autoanticuerpos (dirigidos contra componentes nucleares, citoplásmicos o de membrana de diversos tejidos), la formación de complejos inmunes antígeno-anticuerpo y la activación del sistema del complemento -como sus principales mecanismos patogénicos-; todos, resultado de la falla en la regulación del sistema inmunológico, con la posibilidad de provocar daño en diferentes órganos de forma crónica.<sup>1,2</sup>

Se expresa principalmente en mujeres adultas, sin embargo, el lupus en la población pediátrica, se da antes de los 16 años y representa el 20% del total de los casos; la edad promedio al diagnóstico es alrededor de los 13 años, principalmente en etapa postpuberal (57%), en relación al género, predomina el femenino con una relación de 3:1 hasta 9:1 con respecto al masculino.<sup>2</sup>

El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad puede variar desde un mes hasta 3 años.<sup>1-3</sup>

Las características clínicas y la afección de los diferentes órganos varían dependiendo de la edad de presentación, el sexo y la raza. En general los niños desarrollan formas más graves de la enfermedad, con un curso clínico más agresivo en comparación a los adultos. La tasa de afectación de los diferentes órganos implicados en la enfermedad es también superior en niños.<sup>4-7</sup>

Para su diagnóstico se requiere la correlación de las manifestaciones clínicas con estudios complementarios; como apoyo se emplean los criterios de clasificación para ensayos clínicos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología<sup>8</sup>, (Anexo 1) cabe mencionar que no es necesaria la presencia de un cierto número de criterios para realizar el diagnóstico, debido a que pueden presentarse de forma simultánea o secuencial en un período de tiempo determinado<sup>9</sup>.

Al inicio de la enfermedad, el 40-90% de los niños se manifiestan con síntomas constitucionales (fiebre, cansancio o pérdida de peso), 20-82% afección renal, 20-74% síntomas músculo-esqueléticos, 22-74% con eritema malar, 15-45% adenopatías y 15-74% con visceromegalias, mientras que los hallazgos de laboratorio predominantes son anemia, trombocitopenia, leucopenia, consumo de complemento, positividad a anticuerpos antinucleares y antifosfolípido hasta un 50 a 75%.<sup>1,3,10-12</sup>

La potencial participación del sistema nervioso ha sido reconocida desde que fue apreciada la naturaleza multisistémica de la enfermedad.

En los Criterios de Clasificación para Lupus del Colegio Americano de Reumatología (CAR) de 1997<sup>8</sup>, se incluyen a las crisis convulsivas y psicosis, como parte de la expresión clínica en la esfera neurológica, sin embargo, su amplio espectro de presentación abarca manifestaciones neurológicas y/o psiquiátricas, resultado de daño focal o difuso del sistema nervioso (central y/o periférico).<sup>13</sup>

Ante la falta de definiciones estandarizadas para el abordaje del compromiso neurológico en lupus, en 1999 el CAR desarrolló una nomenclatura estándar para Lupus Neuropsiquiátrico (LES-NP), que se basa en la expresión 19 síndromes neuropsiquiátricos.<sup>14</sup> (Anexo 2).

Las manifestaciones neurológicas que afectan al sistema nervioso central son: Meningitis aséptica, Enfermedad cerebro-vascular, Síndrome desmielinizante, Cefalea, Trastornos de movimiento, Mielopatía y Trastornos convulsivos, y a nivel de sistema nervioso periférico: Síndrome Guillain Barré (polirradiculoneuropatía), Neuropatía autonómica, Mononeuropatía, Miastenia gravis, Neuropatía craneal, Plexopatía y Polineuropatía.

En tanto que en las manifestaciones psiquiátricas se pueden encontrar: Estado confusional agudo, Trastorno de ansiedad, Disfunción cognoscitiva, Trastornos del estado de ánimo y Psicosis. Es importante mencionar que puede expresarse uno o más síndromes neuro-psiquiátricos en un mismo paciente.<sup>14</sup>

### ***Epidemiología.***

La nomenclatura de los Síndromes Neurológicos propuesta por el Colegio Americano de Reumatología, se ha empleado en diferentes cohortes para el estudio de LES-NP la prevalencia reportada oscila del 12 al 95%, en población adulta según la serie consultada.<sup>15-19</sup>

Hallazgos similares se han encontrado al estudiar la población pediátrica portadora de lupus, al observar prevalencias del 29 al 95% de LES-NP, principalmente durante la adolescencia, con edad promedio de presentación a los 12 años,<sup>20-24</sup>

En aproximadamente el 40% de los casos el daño neurológico fue la primera manifestación de lupus, sin embargo, hasta el 70% pacientes estudiados,

presentaron alguna manifestación neurológica, durante el primer año de evolución.<sup>25</sup>

## **Principales Síndromes Neuro-Psiquiátricos.**

### *Trastorno Convulsivo.*

Las crisis convulsivas focales o generalizadas se han reportado en pacientes con lupus del 6-51%, pueden ocurrir como manifestación aislada de actividad lúpica o en lupus con expresión multisistémica. Su presencia frecuentemente se asocia a anticuerpos antifosfolípidos, microangiopatía, trombosis arterial e infarto cerebral.<sup>15,21</sup> En niños es frecuente su asociación con enfermedad vascular cerebral y/o daño cognoscitivo, se considera factor de mal pronóstico para el desarrollo de daño neurológico permanente. La terapia anticonvulsiva por lo general es a largo plazo, ante la persistencia de anormalidades en el electroencefalograma.<sup>25</sup>

### *Cefalea.*

Su asociación con lupus es controversial, dada su amplia variación en su prevalencia 24-72% y del 40% en la población general, sin embargo, puede ser reflejo de enfermedad activa, secundaria a vasculitis o trombosis principalmente, aunque es necesario descartar otras patologías intracraneanas.<sup>13,21</sup> Es el síntoma más frecuente en los niños con LES-NP, en el 75% de los casos está asociada a otro síndrome neuro-psiquiátrico.<sup>25</sup>

### *Enfermedad Cerebrovascular.*

Incluye un espectro amplio de manifestaciones, todas relacionadas con alteraciones de los vasos sanguíneos cerebrales, con predominio en los de pequeño calibre, con expresión clínica diversa como cefalea, disfunción cognoscitiva, convulsiones o infarto. La presencia de hemorragia es poco común. Muchas formas de enfermedad cerebrovascular se han asociado a lupus del 5-18%, su etiología se considera multifactorial, por la alta asociación con aterosclerosis y estados protrombóticos favorecidos por anticuerpos antifosfolípidos.<sup>15-18,5</sup>

### *Disfunción cognoscitiva.*

Se ha encontrado hasta en el 80% de los casos, aunque su prevalencia oscila del 17 al 66% según la serie consultada; para su abordaje es necesario contar con pruebas sistemáticas y estandarizadas que evalúen: la atención, memoria,



lenguaje, razonamiento, la ejecución de órdenes, comportamiento psicomotor, entre otros; lo que ha dificultado estimar su prevalencia real. Es frecuente su asociación con anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.<sup>14-18,26</sup> Existen pocos reportes en población pediátrica, sin embargo, a mayor duración de la enfermedad se espera mayor daño.<sup>25</sup>

#### *Psicosis, Trastorno del Humor y Trastorno de ansiedad.*

La psicosis ha sido reportada hasta en un 8% de los casos, manifestada por alucinaciones de tipo auditivo, su presencia requiere el diagnóstico diferencial con esquizofrenia, abuso de sustancias y depresión.

La presencia de trastornos del humor como: “depresión” y “ansiedad”, son los síntomas más comunes en los pacientes con lupus, se han reportado hasta en el 53% de los casos, por lo que se debe ser cauteloso, ya que puede corresponder a reacciones de adaptación esperadas, ante una enfermedad crónica y no precisamente expresión de LES-NP.<sup>13,15,18</sup>

En niños, es difícil comparar las diferentes manifestaciones psiquiátricas, dado que no se cuenta con pruebas estandarizadas para su abordaje.<sup>25</sup>

#### *Desmielinización, mielitis transversa y corea.*

Son manifestaciones poco frecuentes en LES-NP, ocurren del 1- 3% de los casos, su expresión clínica y los datos de desmielinización en estudios de imagen, requieren del diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple. El cuadro de mielitis transversa y corea, son manifestaciones frecuentes ante la presencia de anticuerpos antifosfolípidos<sup>15,17,33-35</sup> La corea es más común en niños y adolescentes, puede ser manifestación de Síndrome de anticuerpos anti-fosfolípido primario o en asociación con lupus.<sup>25</sup>

#### *Neuropatía.*

El compromiso del sistema nervioso periférico ocurre en menos del 15% de los casos, puede o no asociarse a compromiso del sistema nervioso central. Se ha descrito compromiso sensorial y/o motor, hasta el 28% de los pacientes, manifestado como mono o polineuritis, sin embargo, se cree, que su expresión es independiente de la enfermedad de base y puede estar favorecida por otras comorbilidades (Ej. Diabetes).<sup>18-25</sup>

Los principales Síndromes Neuro-psiquiátricos encontrados en diferentes series pediátricas fueron: Trastorno convulsivo, Cefalea, Enfermedad cerebro-vascular,

Daño cognoscitivo Trastorno del estado de ánimo y Psicosis. Entre los menos reportados: Meningitis aséptica, Plexopatía, Desórdenes autonómicos, Síndrome de Guillian Barré, Miastenia Gravis, Mielopatía, Síndrome Desmielinizante y Trastornos del movimiento. Es importante mencionar que existen variaciones en cuanto a la frecuencia de cada uno de estos síndromes de acuerdo a la serie consultada. Tabla 1.

La gran mayoría de los pacientes presenta, más de un síndrome neuro-psiquiátrico.<sup>25</sup>

**Tabla 1. Principales Síndromes Neuro-psiquiátricos en población pediátrica.**

Quintero et al. <sup>20</sup> Texas EUA 2000	Sibbit et al. <sup>21</sup> Albuquerque EUA 2002	Yu et al. <sup>22</sup> China 2006	Jaques et al. <sup>23</sup> Brasil 2007	Singh et al. <sup>24</sup> India 2009
Trastorno convulsivo (64%)	Cefalea (72%)	Trastorno Convulsivo (84.4%)	Trastorno convulsivo (36%)	Cefalea (39.6%)
Cefalea (24%)	Trastorno del Humor (62%)	ECV (28.1%)	Cefalea (14.9%)	Trastorno convulsivo (35%)
ECA (20%)	Disfunción cognoscitiva (55%)	Psicosis (21.9%)	Trastorno de conducta (10.6%)	Disfunción cognoscitiva (17%)
ECV (12%)	Trastorno Convulsivo (51%)	ECA (12.5%)	ECV (8.5%)	EVC (11.3%)
Neuropatía Craneal (8%)	ECA (35%)	Trastorno del Humor (12.5%)	ECA (6.4%)	Trastorno del Humor (9.4%)
ECV= Enfermedad Cerebrovascular, ECA= Estado Confusional Agudo				

## **Fisiopatología.**

Dada la amplia gama de manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes con lupus, es poco probable, que sean resultado de un solo mecanismo de daño. El compromiso neurológico puede ser primario, es decir, manifestación de la enfermedad o ser una complicación secundaria de la enfermedad o terapéutica empleada (Crisis hipertensiva, infección, psicosis por esteroide).<sup>13,24-27</sup>

El origen de las manifestaciones neurológicas primarias, no está totalmente dilucidado y en general se reconoce que la mayoría de los cambios en la microcirculación cerebral se deben a diversos procesos. Los mecanismos fisiopatogénicos propuestos se han clasificado en 4 categorías principales:

1. Isquemia.
2. Hemorragia.
3. Daño de la sustancia blanca.
4. Disfunción neuronal.

Entre los factores que contribuyen a la isquemia en el sistema nervioso de pacientes con lupus; se asocian anticuerpos contra diferentes componentes celulares (fosfolípidos de la membrana celular, endotelio, antitrombina III y proteínas C y S), aterosclerosis, vasculopatía de pequeños vasos, trombosis arterial o venosa, embolia, disección, vasculitis y espasmos vasculares.<sup>13,27</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) están presentes en 20% a 50% de los casos; principalmente representados por los anticuerpos anticardiolipina (40%) y anticoagulante lúpico (32%), su presencia favorece estados protrombóticos<sup>28</sup> Hay pruebas de que la interacción de la activación de trombina y la activación plaquetaria, parecen contribuir al desarrollo de ateromas y han sido reportados en un número alto de pacientes con diferentes manifestaciones de LES-NP, entre las más comunes: isquemia cerebral transitoria, convulsiones, corea, mielitis transversa y disfunción cognoscitiva.<sup>27-34</sup>

Los anticuerpos antifosfolípidos (AAF) que son dirigidos contra fosfolípidos de proteínas de unión como la B2 glicoproteína y la protrombina, están asociados principalmente con manifestaciones focales de LES-NP.<sup>35</sup>

La hemorragia en los pacientes con LES-NP está relacionada con varias causas: la hipertensión, hipercolesterolemia, medicación prolongada con corticoesteroides

y los cambios inducidos por lupus. En algunos pacientes puede ser debido a rotura de aneurismas o secundario a trombocitopenia.<sup>25</sup>

Las lesiones en la sustancia blanca se consideran debidas a pequeños infartos o angiopatía de pequeños vasos. La neuropatía óptica o la mielitis ocurren en aproximadamente el 1% de los pacientes y cuando se presentan juntos se denomina síndrome de Devic, aunque esta asociación se ha reportado en casos aislados.<sup>36-37</sup>

Una respuesta inmune humoral directa contra familias de auto-antígenos en neuronas, ribosomas, fosfolípidos y proteínas han sido también implicados en la patogénesis de LES NP, en diversos estudios se ha visto una relación temporal entre los eventos clínicos, los hallazgos serológicos, la presencia de auto-anticuerpos en líquido céfalo-raquídeo (LCR) y en un grado muy limitado su identificación en tejido neuronal.<sup>27,35,38</sup>

Se sugiere que los auto-anticuerpos contra los receptores de la membrana neuronal pueden obstaculizar la neurotransmisión en el sistema nervioso central y causar signos neurológicos diversos; evidencias recientes han asociado el anticuerpo anti-P ribosomal con psicosis y menor grado depresión, sin embargo, otros reportes no han encontrado dicha asociación, por lo que aún, se duda de su utilidad diagnóstica.<sup>39-42</sup>

### **Estudios de Laboratorio en LES-NP.**

Fragoso y colaboradores<sup>43</sup>, al estudiar el comportamiento sérico y en líquido céfalo-raquídeo (LCR) de anticuerpos, -(antinucleares, anti-DNA, anticardiolipinas, anti P ribosomal y anti receptor de N-Metil D aspartato)-, al debut y a los 6 meses de evolución en adultos mexicanos con lupus y LES-NP, encontraron que el comportamiento sérico no es reflejo del comportamiento en LCR, solo los pacientes con meningitis aséptica mostraron elevación de todos los anticuerpos a nivel de LCR.

La presencia de anti-P ribosomal se encontró en todos los pacientes con LES-NP de origen central y periférico, sin embargo, el 30% de los pacientes sin compromiso neurológico, también mostraron positividad. En cuanto al anti receptor de N-Metil D aspartato, fue encontrado en ambos grupos (con y sin LES-NP), excepto en aquellos con LES-NP, de expresión periférica. No observaron cambios significativos en sus niveles, en relación a la temporalidad o en cuanto a la evolución neurológica, por lo que su determinación en LCR, en la práctica clínica no sería de utilidad por la variación de su presentación.

Diferentes series pediátricas, de abordaje clínico, han analizado el comportamiento serológico de pacientes con LES-NP, a través de la cuantificación de células hemáticas, proteínas del complemento y anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-fosfolípidos y anticoagulante lúpico; la búsqueda intencionada de otros anticuerpos, (Anti-receptor de N-metil D aspartato, anti P ribosomal y anticuerpos antineuronales), se ha limitado a proyectos de investigación principalmente en población adulta. Tabla 2 y 3.

El diagnóstico de LES-NP, es complejo, no solo por la diversidad de síndromes, sino también, debido a la dificultad para diferenciar LES-NP activo, de efectos secundarios de medicamentos, así como, de otras patologías no relacionadas.<sup>45</sup>

**Tabla 2. Hallazgos serológicos en pacientes pediátricos con LES -NP.**

Características Serológicas	Quintero et al. <sup>20</sup> Texas EUA 2000	Yu et al. <sup>22</sup> China 2006	Jaques et al. <sup>23</sup> Brasil 2007
Anemia	SR	SR	27.7 %
Leucopenia	80%	SR	23.4%
Linfopenia	SR	SR	34%
Plaquetopenia	SR	SR	21.3%
Consumo de proteínas del complemento	36%	C3: 84.9% C4: 75%	C3: 22.5%
Otros	AAN: 96% Anti-DNA: 88% LCR: 3/25 Aumento de células y proteínas	ANTI-DNA 32.6% ANA: 40% LCR anormal 53.3% incremento en proteínas y células	AAN: 65.3% Anti-DNA 26%

AAN: Anticuerpos antinucleares ANTI-DNA: Anticuerpos Anti DNA

LCR: Líquido Cefalo-raquídeo

**Tabla 3. Hallazgos serológicos relacionados a Anticuerpos Antifosfolípido y LES-NP.**

Características Serológicas	Harel <sup>28</sup> EUA 2006	Yu et al. <sup>22</sup> China 2006	Jaques et al. <sup>23</sup> Brasil 2007	Singh et al. <sup>24</sup> India 2009
Anticoagulante Lupico	32%	SR	18.8%	34.7% <sup>8</sup>
Anti Cardiolipinas	64% IgG 56% Anti fosfolípidos 80%	47.8%	IgG 43.3% IgM: 26.7%	IgG 52.6% IgM 42.1% Ambos 21%

### Estudios de Imagen en LES-NP.

La tomografía computarizada (TAC) nos permite identificar alteraciones estructurales como isquemia, hemorragia, sin embargo, por su mayor sensibilidad y especificidad la resonancia magnética nuclear (RMN) nos permite identificar lesiones isquémicas sutiles, así como, alteraciones en la sustancia blanca que la tomografía no permitiría identificar.<sup>13</sup>

La RMN es el estándar de oro en la evaluación de imágenes de LES-NP, tanto para patologías cerebrovasculares, como medulares. El 19 a 70% de los pacientes con LES-NP muestran anomalías en la RMN. Se recomienda su empleo en enfermedad neurológica focal.<sup>44,45</sup>

La patología cerebral en LES-NP, es más común, que la expresión medular o periférica, sin embargo, su amplia gama de manifestaciones clínicas, también adopta varias formas a nivel de imagen.

La técnica de FLAIR (Fluid Attenuating Inversion Recovery), en secuencias T2, resulta útil para evaluar la presencia de líquido, inflamación o edema, al mostrar lesiones hiper-intensas, que no podrían ser visualizadas en una secuencia T1.

El empleo de medio de contraste con gadolinio, puede mostrar halos de intensidad intermedia peri-lesionales en secuencias T2 en la sustancia gris, sin

embargo, la experiencia interpretativa del radiólogo son de sumo interés para diferenciar si corresponden a lesiones activas.<sup>44-46</sup>

La presencia de múltiples lesiones en la sustancia blanca, por lo general son secundarias a hipertensión, envejecimiento vascular y cronicidad de la enfermedad, más que a LES-NP. Sin embargo, algunos autores consideran la dificultad para distinguir de otras vasculopatías no relacionadas a lupus. En caso de lesiones grandes, visibles en T1 o que afecten el cuerpo calloso o a nivel periventricular, obligan a realizar diagnóstico diferencial con Esclerosis Múltiple, sin embargo, la localización periventricular, también puede asociarse al Síndrome de anticuerpos antifosfolípido.

La manifestación de LES-NP de tipo difuso, se relacionan con lesiones transitorias de la sustancia blanca a nivel subcortical, lesiones hiper-intensas irregulares en sustancia gris, fuera del territorio de la circulación cerebral mayor, por lo que para su identificación se sugiere realizar la RMN en las primeras 24 horas de inicio de la sintomatología.

Otros hallazgos incluyen, infarto cerebral, trombosis del seno venoso y puede dar un aproximado del volumen cerebral en el caso de atrofia. Desafortunadamente el hallazgo de imágenes normales en RMN en LES-NP, es común, por lo que es necesaria la búsqueda de otras técnicas de estudio.

#### *Otros estudios.*

La tomografía computarizada simple con emisión de fotones (SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography), provee un análisis semicuantitativo del flujo sanguíneo cerebral. El principal hallazgo en LES-NP de presentación aguda, es hipoperfusión difusa e irregular, sin embargo, no es específico de los pacientes con lupus y no siempre ha mostrado correlación con las manifestaciones neurológicas. También se han reportado lesiones focales a nivel frontal y parietal principalmente en paciente con lupus con mayor duración de la enfermedad<sup>44,47-49</sup>.

El estudio de imagen más objetivo de la función cerebral es la Tomografía con emisión de positrones (PET: Positron Emission Tomography), sin embargo, no se ha mostrado su utilidad en la práctica clínica, al igual que otras modalidades diagnósticas.

Las diferentes series pediátricas que abordan la expresión de LES-NP, muestran un comportamiento similar al descrito para la población general, con reportes de anomalía en RMN del 44 al 92%, TAC 40 al 88% y la técnica de SPECT en

pocas series fue empleada; los hallazgos de imagen fueron muy diversos, sin embargo, coinciden en la utilidad de la RMN para el estudio del LES-NP en población pediátrica. Tabla 4.

**Tabla 4. Hallazgos en Estudios de Imagen en población pediátrica con LES-NP.**

<b>SERIE DE ESTUDIO</b>	<b>TECNICA DE IMAGEN Y HALLAZGOS</b>
Quintero et al. <sup>20</sup> Texas EUA 2000	<b>RMN</b> 80% Anormal <b>TAC</b> 50% Anormal <b>SPECT</b> No se realizó
Yu et al. <sup>22</sup> China 2006	<b>RMN</b> Anormal 92.5% Atrofia cerebral, hemorragia intracraneal, infarto, Mielopatía, encefalitis desmielinizante, encefalopatía necrotizante aguda y lesión multifocal. <b>TAC</b> Anormal 88.6% Atrofia cerebral, hemorragia intracraneal, hemorragia subaracnoidea, trombosis del seno, isquemia, calcificaciones de ganglios basales <b>SPECT</b> Anormal 85.7% Hipo perfusión cerebral
Jaques et al. <sup>23</sup> Brasil 2007	<b>RMN</b> Anormal 44.8% Ectasia moderada ventricular, atrofia cerebral moderada ,gliosis parietal, imágenes hiper-intensas en T2 y lesión de la sustancia blanca. <b>TAC</b> 40% Anormal Atrofia cerebral moderada ,lesiones hipodensas sugestivas de infartos isquémicos <b>SPECT</b> No se realizó
Singh et al. <sup>24</sup> India 2009	<b>RMN</b> 50% Anormal Vasculitis, atrofia cerebral, ventriculomegalia, infarto hemorrágico, trombosis del seno transverso <b>TAC</b> Anormal 41% : Atrofia difusa cerebral, ventriculomegalia, infarto, gliosis multifocal <b>SPECT</b> No se realizó

TAC: Tomografía Axial Computarizada, RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SPECT: Tomografía Computarizada de Emisión Unica de Fotones.



En conclusión se sugiere:

- Combinar ambas técnicas (RMN y SPECT), para el abordaje de pacientes con LES-NP, el estudio de RMN con Técnica de FLAIR ha mostrado mayor utilidad en daño focal, mientras que el SPECT cerebral permite identificar el daño difuso, juntos aumentan su sensibilidad y especificidad.
- La falta de alteraciones en las diferentes modalidades de imagen, es decir, el “reporte normal”, no descarta el compromiso neurológico.
- En la mayoría de los casos no hay correlación directa entre las lesiones de imagen observadas y los síndromes neurológicos expresados.
- Es difícil diferenciar las lesiones agudas de las crónicas.

### **Diagnóstico.**

El diagnóstico de LES-NP debe considerarse, hasta haber descartado otras condiciones capaces de comprometer el sistema nervioso.

Es importante mencionar que debido a la heterogeneidad de manifestaciones en el LES-NP, no hay una prueba específica para su diagnóstico, por lo que es necesario correlacionar el cuadro clínico, los hallazgos serológicos y los estudios de imagen que necesariamente deben ser individualizados; según el síndrome neurológico que se exprese.<sup>13,25</sup>

### **Tratamiento LES-NP.**

La mayoría de los reportes clínicos en población adulta y pediátrica, sugieren la asociación de esteroides y ciclofosfamida intravenosa, con o sin la adición de pulsos de metilprednisolona, sin embargo, no se cuenta con un estudio controlado a largo plazo.<sup>13,25</sup>

Recientemente se han publicado una serie de recomendaciones para el tratamiento de LES-NP, por el grupo europeo de Reumatología, en las que se proponen el empleo de esteroides, inmunosupresores, aunado a terapia antiagregante y/o anticoagulante, en caso de presencia de anticuerpos antifosfolípido y tratamiento sintomático de acuerdo al síndrome neuro-psiquiátrico expresado (Ejemplo, anticonvulsivantes, antidepresivos, antagonistas de dopamina, etc).<sup>50</sup>

## **Pronóstico.**

En los últimos 50 años la tasa de supervivencia ha mejorado de forma espectacular, gracias al empleo de esteroides e inmunosupresores en el tratamiento; con supervivencia a 5 años del 90% y a 10 años cercana al 86%. Las secuelas y mayor mortalidad en este grupo de edad se asocian a varios factores de riesgo como: edad temprana al diagnóstico, bajo nivel socioeconómico, sexo masculino, raza afroamericana, asiática o hispana y compromiso renal; este último, encontrado hasta en el 55% de los pacientes con LES-NP.<sup>3,10,19,25</sup>

## **OBJETIVO.**

Identificar el comportamiento clínico, de laboratorio y neuroimagen en niños con Lupus Eritematoso Sistémico Neuropsiquiátrico (LES NP) atendidos en el servicio de Reumatología Pediátrica de la UMAE HG CMN La Raza.

## **MATERIAL Y METODOS.**

Para la realización del estudio, se tomaron en cuenta a los pacientes portadores de Lupus Eritematoso Sistémico con expresión Neuropsiquiátrica (LES-NP), atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza (UMAE HG La Raza), durante el periodo comprendido de junio 2002 a junio 2008.

Tipo de estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

Los pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico cumplieron con al menos 4 de los criterios de clasificación propuestos por el Colegio Americano de Reumatología 1997. (Anexo 1), y para la expresión Neuropsiquiátrica, se empleo la Nomenclatura y Definición de Casos propuesta por el Colegio Americano de Reumatología 1999 (Anexo 2), en todos los casos se descartaron otras causas de deterioro neurológico, -infecciones, alteraciones hemodinámicas o procesos infecciosos-.

Se incluyeron a todos los pacientes de 5 a 15 años de edad con diagnóstico confirmado de Lupus y con una o más manifestaciones neuro-psiquiátricas, al debut o durante la evolución de la enfermedad; la información fue obtenida de la revisión de expedientes, a través de la hoja de recolección de datos (Anexo 3), siempre y cuando se contará con expediente clínico completo, valoración por Neurología Pediátrica, reportes de estudios serológicos y de al menos un estudio de neuroimagen realizado durante el abordaje de la expresión del daño neurológico.

Para el análisis se realizo estadística descriptiva, paramétrica (media y desviación estándar).

Fue aprobado por el comité local de investigación para su realización.

## RESULTADOS.

Se identificaron 175 pacientes portadores de LES durante el período estudiado, solo 25 pacientes mostraron compromiso neurológico que corresponde a una prevalencia del 14%, la edad de presentación osciló entre los 6 y 15 años, con una edad promedio de 11.7 años (desviación estándar: +/-2.5 años), con predominio en el género femenino, con una relación 7 a 1 con respecto al masculino.

Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes que las manifestaciones de tipo psiquiátrico *Cuadro 1*.

**Cuadro 1. Síndromes Neuro-psiquiátricos en niños portadores de LES-NP atendidos en la UMAE CMN La Raza**

<i>Manifestaciones</i>	<i>Porcentaje % / No. Pacientes</i>
<b><i>Neurológicas</i></b>	
Trastorno Convulsivo	48% (n=12)
Neuropatía craneal	36%(n=9)
Cefalea	28% (n=7)
Trastorno del movimiento	24% (n=6)
Evento vascular cerebral	16% (n=4)
Mielopatía	8% (n=2)
Mononeuropatía	8% (n=2)
<b><i>Psiquiátricas</i></b>	
Trastorno del Humor	16% (n=4)
Alteración cognitiva	12% (n=3)
Ansiedad	8% (n=2)
Psicosis	8% (n=2)

El 40%(n=10) de los casos presentó hasta 3 síndromes neuro-psiquiátricos y solo 28% (n=7) de los pacientes presentó una sola manifestación.

El Síndrome de Devic caracterizado por la presencia de mielitis transversa y Neuritis óptica, en su forma secundaria asociada a lupus, es una manifestación rara en población pediátrica, sin embargo, en nuestra serie se encontró en el 8% (n=2).

El 50% de los casos de LES-NP se documentó al momento del diagnóstico, el otro 50% se encontró durante la evolución de la enfermedad lúpica; el tiempo entre el diagnóstico inicial de lupus y la expresión de compromiso neurológico fue de 2 a 48 meses, con un tiempo promedio de 13.4 meses.

Tomando en cuenta los criterios de clasificación LES, propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (Anexo1), las manifestaciones clínicas asociadas a LES-NP, fueron de tipo cutáneo, articular y renal principalmente. *Cuadro 2.*

**Cuadro 2. Manifestaciones clínicas asociadas a LES-NP en niños atendidos en la UMAE CMN La Raza.**

Sistema	Porcentaje % / No. Pacientes
<b>Tegumentario</b>	
Eritema Malar	64% (n=16)
Fotosensibilidad	20% (n=5)
Ulceras orales	16% (n=4)
Eritema Discoide	4% (n=1)
<b>Renal</b>	
Nefritis Lúpica	52% (n=13)
<b>Articular</b>	
Artritis No Erosiva	44% (n=11)

De acuerdo a las manifestaciones clínicas se emplearon diferentes herramientas para su abordaje diagnóstico; en el suero de los pacientes se realizó conteo de células hemáticas, determinaciones de anticuerpos contra material nuclear y cardiolipinas, así como, niveles de complemento, sin encontrar valores diferentes a los reportados en lupus sin compromiso neuropsiquiátrico. No se realizó la cuantificación de anticuerpos y niveles de complemento en líquido céfalo-raquídeo, dado que no se ha demostrado su utilidad en el estudio de LES-NP, *Cuadro 3.*

La resonancia magnética 72%(n=18) y el SPECT 60% (n=20) fueron las principales técnicas de imagen realizadas en nuestra población, en la primera se observó predominantemente atrofia cortical, isquemia y desmielinización, mientras que en solo 2 terceras partes de los pacientes con SPECT, mostraron hipoperfusión cerebral. Es importante mencionar que en varios de los pacientes no se encontraron alteraciones. *Cuadro 4.*

**Cuadro 3. Hallazgos en estudios de laboratorio en niños portadores de LES-NP atendidos en la UMAE CMN La Raza**

<i>Estudio</i>	<i>Porcentaje % / No. Pacientes</i>
<b><i>Citometría Hemática</i></b>	
<i>Leucopenia</i>	36% (n=9)
<i>Linfopenia</i>	48% (n=12)
<i>Plaquetopenia</i>	24% (n=6)
<b><i>Proteínas del Complemento</i></b>	
<i>Disminución de C3</i>	64% (n=16)
<i>Disminución de C4</i>	60% (n=15)
<b><i>Anticuerpos</i></b>	
<i>Anticuerpos antinucleares</i>	56% (n=14)
<i>Anti DNA</i>	52% (n=13)
<i>Anticuerpos anticardiolipina</i>	44% (n=11)
<i>IgG 20% (n=5) IgM 24%(n=6)</i>	
<b><i>Otros</i></b>	
<i>Anticoagulante lúpico</i>	36% (n=9)

**Cuadro 4. Hallazgos en estudios de Imagen en niños portadores de LES-NP atendidos en la UMAE CMN La Raza**

<i>Estudio de Imagen</i>	<i>No. Pacientes</i>	<i>Hallazgos</i>
<b><i>Tomografía Axial Computarizada</i></b>	<b>6</b>	
<i>Normal</i>	2	
<i>Anormal</i>	4	<i>Isquemia 2</i>
		<i>Atrofia cortical 1</i>
		<i>Quiste aracnoideo 1</i>
<b><i>Resonancia Magnética Nuclear</i></b>	<b>18</b>	
<i>Normal</i>	9	
<i>Anormal</i>	9	<i>Atrofia cortical 5</i>
		<i>Desmielinización 2</i>
		<i>Isquemia 4</i>
<b><i>SPECT</i></b>	<b>15</b>	
<i>Normal</i>	5	<i>Hipoperfusión:</i>
<i>Anormal</i>	10	<i>Frontal 4</i>
		<i>Bitemporal 2</i>
		<i>Temporal derecho 1</i>
		<i>Parietal 3</i>
		<i>Ganglios basales 2</i>

RMN resonancia magnética , TAC tomografía axial de cráneo , SPECT tomografía computada con emisión de fotones.

## DISCUSION

El LES-NP de un total de 175 pacientes, que corresponde a una prevalencia del 14%, menor a la reportada en otras series pediátricas 29% a 95%<sup>20-24</sup>, con predominio durante la adolescencia. Benseler<sup>25</sup> observó manifestaciones neuropsiquiátricas al inicio del padecimiento en el 40% de los casos, en nuestra población el 50% se documentó al debut de la enfermedad.

Las crisis convulsivas fueron el síndrome neurológico que se encontró con mayor frecuencia en nuestro estudio con un 48%, lo que coincide con lo reportado por Quintero<sup>20</sup>, Yu<sup>22</sup> y Jaques<sup>23</sup>. Los estudios realizados por Sibbit<sup>21</sup> y Singh<sup>24</sup> reportaron a la cefalea, como el síndrome más frecuente, sin embargo, en nuestro estudio fue el tercer síndrome con un 12%.

La enfermedad cerebral vascular se reporta en los diversos estudios en un 8 a 28 %, en nuestro estudio se encontró un porcentaje similar a lo referido 16%. Trastorno del estado de ánimo se reporta hasta con 62% por Sibbit diferente a lo encontrado a nuestro estudio con tan solo 16 %. Trastornos del movimiento “corea”, encontramos un 24%, sin embargo, en ninguno de los otros estudios se reporta. Identificamos dos casos de Sx Devic, asociación poco frecuente en población pediátrica no observada en las series analizadas.

La manifestación hematológica más frecuente reportada por Quintero et al, es leucopenia hasta con un 80%, Jaques et al reporta como más frecuente linfopenia en un 34% que coincide con lo encontrado en nuestro estudio aunque en un porcentaje más alto 45%. En cuanto a las alteración serológica el hallazgo más frecuente fue la presencia de anticuerpos antinucleares en un 56%, seguido de anti DNA en un 52%; en los diversos reportes existe variación en cuanto al porcentaje, pero en el estudio de Quintero et al es donde se encontró anticuerpos antinucleares como el hallazgo más frecuente, con un porcentaje de 96% mayor al reportado en nuestro estudio.

Los anticuerpos antifosfolípido son una manifestación serológica frecuentemente encontrada en los pacientes con LES-NP. Jaques<sup>23</sup>, Singh<sup>24</sup> y Harel<sup>28</sup> et al, en sus series reportan la presencia de anticoagulante lúpico en un 18-34%, cardiolipinas 21 al 64%, con predominio del isotipo IgG, y Harel encontró en el 80% pacientes presencia de anticuerpos antifosfolípidos, estudio se encontró una frecuencia discretamente mayor del anticoagulante lúpico 36% y 44% en relación a las cardiolipinas con discreto predominio del isotipo IgM.



Las diferentes series pediátricas que abordan la expresión de LES-NP, muestran reportes de anormalidad en RMN del 44 al 92%, TAC 40 al 88% y la técnica de SPECT es poco empleada; los hallazgos observados son muy diversos, sin embargo, coinciden en la utilidad de la RMN para el estudio del LES-NP en población pediátrica.

En nuestra población la resonancia magnética fue el más realizado, cabe destacar que solo en el 50% de los casos se encontraron alteraciones, de las más frecuentes destacan la atrofia cortical, isquemia y desmielinización, la técnica de SPECT solo se efectuó en el 60% de los casos, y en 2 terceras partes de los se documentó hipoperfusión cerebral, hallazgos muy similares a los descritos por Yu et al<sup>22</sup>

Es importante señalar que es el primer estudio donde se identifican la características clínicas, serológicas y de imagen en los pacientes pediátricos mexicanos con LES-NP.

## **CONCLUSIONES**

El lupus eritematosos sistémico con manifestación neurológica, es un padecimiento heterogéneo, el cual no cuenta al momento con manifestación clínica, de laboratorio y/o radiológica que proporcione algún dato patognomónico de la enfermedad; por lo que corresponderá al clínico realizar una evaluación integral con la finalidad de identificar alguno de los síndromes neurológicos y de acuerdo a este enfocar su abordaje diagnóstico terapéutico de manera integral con la finalidad de evitar secuelas y detener la progresión de la enfermedad.

El comportamiento clínico, serológico y de imagen encontrados en nuestro grupo de pacientes es muy similar al descrito en otras series de lupus neuro-psiquiátrico de inicio juvenil.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989; 83: 235-9.
2. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 561-77.
3. Benseler Susanne M. and Silverman Earl D. Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 443– 467.
4. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: Analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 456-9.
5. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: A comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 866-72
6. Carreño L, López-Longo FJ, Monteagudo I, Rodríguez-Mahou M, Bascones M, González CM, et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8: 287-92.
7. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles Lupus Assessment Group Index, and Systemic Lupus Activity Measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1354-60.
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*1997; 40:17-25.
9. Tucker LB. Making the diagnosis of systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Lupus* 2007; 16: 546-49.
10. Hiraki LT, Benseler S, Pascal NT, Hebert D, Harvey E and Silverman Earl. Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric

- Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *J Pediatr* 2008;152: 550-6.
11. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschenes G, Cochat P, Haddad E, Kone-Paut I, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arch Pediatr*. 2003;10:147-57.
  12. Bogdanovic R, Nikolic V, Pasic S, Dimitrijevic J, Lipkovska- Markovic J, Eric-Marinkovic J, et al. Lupus nephritis in childhood: A review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 36-44.
  13. Hanly John G., *Neuropsychiatric Lupus Rheum Dis Clin N Am* 2005; 31: 273–298.
  14. *The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum* 1999; 42: 599– 608
  15. Ainiola H, et al. *Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. Arthritis Rheum* 2001;45:419-23.
  16. Brey RL. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-20.
  17. Sanna G. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003;30:985-92.
  18. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, et al. Neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus (SLE): attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-62.
  19. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, Leng XM, Lu JJ, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. *Lupus* 2008;17:93-9.
  20. Ana I. Quintero-Del-Rio and Van Miller Neurologic Symptoms in Children With Systemic Lupus Erythematosus *J Child Neurol* 2000; 15: 803-7
  21. 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.

22. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang B.L Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. Lupus. 2006; 15:651- 57.
23. Jaques Spinosa M, Márcia Bandeira et al. Clinical laboratory and neuroimaging findings in juvenile systemic lupus erythematosus presenting involvement of the nervous system *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65 (2B) 433:439
24. Singh Surjit et al. Neuropsychiatric manifestations and antiphospholipid antibodies in pediatric onset lupus: 14 years of experience from a tertiary center of North India *Rheumatol Int* (2009) 29:1455–1461
25. Benseler SM and Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 564-571.
26. Levy DM, Ardoin SP and Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescent with systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009;5:106-113.
27. Jennekens, FG and Kater, L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 619-630
28. Harel L, Sandborg Christy, Lee Tzielan and Von Scheven E. Neuropsychiatric Manifestation in Pediatrics Systemic Lupus Erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *The Journal of Rheumatology* 2006;33:1873–7.
29. Horbach DA, van Oort E. Donders RCJM , Derkesen RHW, de Groot PC Lupus Anticoagulant is the strongest risk factor for both venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 1996; 76: 916-924.
30. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53.
31. Erkan Demirkaya, Yelda Bilginer, Nuray Aktay et al Neuropsychiatric involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *The Turkish Journal of pediatrics* 2008; 50: 126-131.

32. Asherson RA, Derksen RHW, Harris NE et al, Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: association with antiphospholipid antibodies *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16:253-9.
33. Jouhikainen T, Stephansson E, Leirisalso-Repo M. Lupus anticoagulant as a prognostic marker in systemic lupus erythematosus *Br J Rheumatol* 1993; 32: 568-73.
34. Kovacs B, Lafferty TL Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analyses of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 120-4.
35. Zandman GG, Chapman J. Autoantibodies involved in Neuropsychiatric SLE and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36:297-315.
36. Azis A, Conway MD, Robertson HJ, Espinoza LR and Wilson WA. Acute Optic Neuropathy and transverse myelopathy in patients with antiphospholipid antibody syndrome: Favorable outcome after treatment with anticoagulants and glucocorticoids. *Lupus* 2000;9:307-310.
37. Jacobi C, Stingle K, Kretz R, et al. Neuromyelitis Optica (Devic Syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15: 107-109.
38. Weiner SM, Klein R, Berg PA. A longitudinal study of auto antibodies against central nervous system tissue and gangliosides in connective tissue diseases. *Rheumatol Int* 2000; 19: 83:8
39. Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. A Reappraisal. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 307-15
40. Tzioufas AG, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 99–104.
41. Arnett FC, et al. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1833– 9.

42. Gerli R, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology Oxford* 2002; 41:1357–66.
43. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Autoantibodies in Patients with Neuropsychiatric Lupus Erythematosus. Implications for Diagnosis and Pathogenesis. 2008; *PLoS ONE* 3(10): e3347. doi:10.1371/journal.pone.0003347
44. Peterson PL, Axford JS and Isenberg D. Imaging in CNS lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19: 727-739.
45. Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2026– 38
46. Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, McCune J, Maly P. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004;46:15-21.
47. G. Castellino, M Padovan, A Bortoluzzi, M Borreli, L Feggi. Single photon emission computed tomography and magnetic resonance imagin evaluation in SLE patients with and without neuropsychiatric involvement. *Rheumatology* 2008; 47:319-323.
48. Oku K, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology Oxford* 2003; 42: 773–7.
49. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, Brenol JCT, Xavier RM and Kapzinsky. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *J Clin Imag* 2005; 29; 215-221.
50. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* (2010). doi:10.1136/ard.2010.130476

## ANEXOS

### Anexo 1. CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

#### COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA

1. Eritema malar
2. Eritema discoide
3. Fotosensibilidad
4. Ulceras orales
5. Artritis no erosiva
6. Serositis
7. Enfermedad renal (proteinuria  $>0,5$  gr/día o presencia de cilindros celulares o hemáticos)
8. Enfermedad neurológica: Crisis convulsivas o psicosis en ausencia de alteraciones metabólicas, infecciosas o hemodinámicas.
9. Enfermedad hematológica:
  - Leucopenia menor de 4000 en dos o más ocasiones
  - Linfopenia menor de 1500 en dos o más ocasiones
  - Trombocitopenia menor de 100000
  - Anemia hemolítica
10. Alteraciones Serológicas:
  - Anticuerpos anti-DNA
  - Anticuerpos anti-SM
  - Serología luética falsamente positiva
  - Anticuerpos antifosfolípidos(anticoagulante lúpico o anticardiolipinas)
11. Anticuerpos antinucleares

Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*1997; 40:17-25.



## **Anexo 2. SINDROMES NEUROPSIQUIATRICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

### **COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA (1999)**

#### **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Meningitis aséptica  
Enfermedad cerebrovascular  
Síndrome desmielinizante  
Cefalea  
Trastorno de movimiento  
Mielopatía  
Trastornos convulsivos  
Estado confusional agudo  
Trastornos de ansiedad  
Disfunción cognoscitiva  
Trastorno del estado de ánimo  
Psicosis

#### **SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO**

Síndrome Guillain Barre  
Neuropatía autonómica  
Mononeuropatía  
Miastenia gravis  
Neuropatía craneal  
Plexopatía  
Polineuropatía

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 1999; 42: 599– 608.

## Anexo 3.HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### Parte 1

NOMBRE: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

No de Afiliación: \_\_\_\_\_ Masculino \_\_\_\_\_

Femenino \_\_\_\_\_

- Edad al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico: \_\_\_\_\_ años.
- Tiempo de evolución entre el inicio de manifestaciones y diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico: \_\_\_\_\_ meses.

#### CRITERIOS DE CLASIFICACION PARA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (ACR 1997) PRESENTES AL DIAGNOSTICO DE COMPROMISO NEURO-PSIQUIATRICO

SI/NO

1. Eritema malar	
2. Eritema discoide	
3. fotosensibilidad	
4. Ulceras orales	
5. Artritis no erosiva	
6. Serositis	
7. Enfermedad renal (proteinuria >0,5 gr/día o presencia de cilindros celulares o hemáticos)	
8. Enfermedad neurológica:	
9. Enfermedad hematológica:	
Leucopenia cuenta menor de 4000 leucocitos	
Linfopenia cuenta menor de 1500 linfocitos	
Trombocitopenia cuenta menor de 100000 plaquetas	
Anemia hemolítica	
10. Alteraciones Serológicas:	
Anticuerpos anti-DNA	
Anticuerpos anti-SM	
Serología luética falsamente positiva	
Anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico o anticardiolipinas)	
11. Anticuerpos antinucleares	
NÚMERO DE CRITERIOS	TOTAL

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### Parte 2

#### Hallazgos Clínicos de Lupus Neuro-psiquiátrico

Presentación del compromiso neurológico:

- Manifestación inicial de lupus eritematoso sistémico ( )
- Durante la evolución del lupus eritematoso sistémico ( )

Especificar tiempo de evolución entre el diagnóstico de lupus e inicio de las manifestaciones neurológicas \_\_\_\_\_meses.

#### SINDROMES NEUROPSIQUIATRICOS EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (ACR 1999)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	SI/NO	SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO	SI/NO
Meningitis aséptica		Síndrome Guillain Barré	
Enfermedad cerebro vascular		Neuropatía autonómica	
Síndrome desmielinizante		Mononeuropatía	
Cefalea		Miastenia gravis	
Trastornos de movimiento		Neuropatía craneal	
Mielopatía		Plexopatía	
Trastorno Convulsivo		Polineuropatía	
Estado Confusional Agudo			
Trastorno de Ansiedad			
Disfunción Cognoscitiva			
Trastorno del Estado de ánimo			
Psicosis			

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

### Parte 3

#### Hallazgos en Estudios de Laboratorio

<b>Citometría Hemática</b>	SI/NO
Leucopenia cuenta menor de 4000 leucocitos	
Linfopenia cuenta menor de 1500 linfocitos	
Trombocitopenia cuenta menor de 100000 plaquetas	
<b>Anticuerpos</b>	
Anti DNA	
Anti SM	
Anti Nucleares	
<b>Anticuerpos Antifosfolípidos</b>	
Anticoagulante lúpico	
Anticuerpos Anticardiolipinas	
<b>Proteínas del complemento</b>	
Consumo de Complemento Fracción C3	
Consumo de Complemento Fracción C4	

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Parte 4**

**Hallazgos en Estudios de Neuro-Imagen**

**Tomografía de cráneo**

a. Normal \_\_\_\_\_ b. Anormal \_\_\_\_\_

Hallazgos:

---

---

---

**Resonancia magnética**

a. Normal \_\_\_\_\_ b. Anormal \_\_\_\_\_

Hallazgos:

---

---

---

**SPECT**

a. Normal \_\_\_\_\_ b. Anormal \_\_\_\_\_

Hallazgos:

---

---

---

---

