



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

ESPECIALIDAD EN:  
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

**“CORRELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS  
Y EL GRADO DE ACTIVIDAD EN PACIENTES LÚPICAS CON  
COMPROMISO NEUROPSIQUIATRICO CENTRAL”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN:  
**NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA  
**DRA. NORA LUZ ROJAS VALERO**

PROFESOR TITULAR  
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL

ASESORES  
DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL  
DR. HORACIO SENTÍES MADRID



MEXICO D.F.

AGOSTO 2015



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.

---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA INCMNSZ

---

DR CARLOS GERARDO CANTÚ BRITO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA Y PSIQUIATRIA

---

DR. BRUNO ESTAÑOL VIDAL  
HEFE DEL LABORATORIO DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

## **AGRADECIMIENTOS**

A los doctores Bruno Estañol Vidal y Horacio Senties Madrid, con profunda admiración.

Al Dr. Erwin Chiquete Anaya, por su invaluable apoyo.

## INDICE DE CONTENIDO

I.	RESUMEN	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
III.	MARCO TEÓRICO	7
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
V.	JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	18
VI.	OBJETIVOS	19
VII.	HIPÓTESIS	20
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	20
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
X.	RESULTADOS	24
XI.	DISCUSIÓN	29
XII.	CONCLUSIONES	31
XIII.	RECOMENDACIONES	32
XIV.	BIBLIOGRAFÍA	33

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar si existe correlación entre el índice de actividad lúpica (SLEDAI) y la gravedad de los hallazgos electroencefalográficos, categorizados según la clasificación de Lüders en pacientes que presentan alguno de los síndromes neuropsiquiátricos centrales.

**Material y Método:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso generalizado, que tras presentar alguno de los síndromes neuropsiquiátricos, fueron derivados para estudio de electroencefalografico, contaban con RMN de encéfalo y estudios suficientes para categorizarlos según el índice del SLEDAI y en quienes se haya descartado presencia de comorbilidad que pudiera explicar el cuadro clínico.

**Resultado:** Entre enero del 2010 y mayo del 2015, 94 pacientes fueron derivados con diagnóstico alguno de los síndromes neuropsiquiátricos asociados a LEG, 38 cumplían los criterios de inclusión, registrando 40 episodios. El 92% eran mujeres, con edad media de 35 años. Tras el análisis no paramétrico de correlación de Spearman se halla una relación débil ( $r = 0.38$ ) aunque significativa ( $p=0.05$ ) entre el índice SLEDAI y el grado de anormalidad en el EEG. Las pruebas no paramétricas de diferencia entre grupos muestran que los pacientes que convulsionaron, tengan o no el diagnóstico previo de epilepsia, tienden a tener mayor actividad de la enfermedad (2.28 DE 1.2) vs aquellos que no convulsionaron (1.65 DE 1.19) con una  $p=0.06$ .

**Conclusiones:** Los pacientes con mayor grado de actividad tienen estudios electroencefalográficos más anormales y con mayor significado epiléptico y los mayores índices de actividad lúpica son independientes del antecedente previo de epilepsia.

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del sistema nervioso en el lupus eritematoso generalizado (LEG) incluye eventos neurológicos y psiquiátricos (neuroLEG) <sup>(1,2)</sup> también conocidos como síndromes neuropsiquiátricos asociados al LEG, de los cuales 19-38% son atribuidos al LEG *per se* <sup>(3)</sup> Las crisis epilépticas (CE) son una manifestación de neuroLEG, ocurren en el 6-51% de los pacientes adultos y pediátricos <sup>(1,4,5)</sup> y empeoran el pronóstico, incrementando la mortalidad.

La fisiopatología no es del todo conocida, sin embargo se cree que la activación sistémica de citoquinas proinflamatorias y los cambios en la microvasculatura son capaces de producir isquemia local y explican las anormalidades electroencefalográficas de pacientes con LEG, los cuales son en su mayoría enlentecimientos generalizados inespecíficos, puntas o brotes paroxísticos de predominio temporal.

De forma independiente algunos estudios han descrito que, los pacientes con bajos niveles de complemento C4, acentuada trombocitopenia y títulos altos de Ac. anticardiolipina son más propensos a presentar crisis convulsivas, sin embargo no se ha estudiado si la presencia de las alteraciones electroencefalográficas de mayor significado epileptiforme son vistos durante episodios de mayor actividad de la enfermedad de base o son independientes de esta.

## MARCO TEÓRICO

### MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN EL LEG

#### DEFINICIÓN

Dada la variedad de manifestaciones neuropsiquiátricas en LEG, La *American College of Rheumatology* (ACR) en 1999 ha establecido definición de casos y criterios diagnósticos para 19 síndromes basados en la actividad del LEG sobre el sistema nervioso desde el punto de vista clínico y paraclínico <sup>(7. 18)</sup> (cuadro 1).

Cuadro 1. Manifestaciones neuropsiquiátricas del LEG

<b>CENTRAL</b>	<b>PERIFÉRICOS</b>
Trastornos del ánimo	Polineuropatía
Crisis convulsiva	Trastornos autonómicos
Ansiedad	Mononeuropatía
EVC	Neuropatía craneal
Disfunción cognitiva	Plexopatía
Cefalea	Síndrome de Guillain-Barré
Estado confusional agudo	Miastenia gravis
Psicosis	
Trastornos del movimiento	
Meningitis aséptica	
Mielopatía	
Síndrome desmielinizante	

#### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de LEG en la población es de 20 a 150 casos por 100 000. <sup>(19)</sup> En mujeres la prevalencia varía de 164 a 406 por 100 000 habitantes. La incidencia es de 1-25 por 100 000 <sup>(20)</sup>

La prevalencia de neuroLEG en adultos es 28-40% y se desarrolla antes o al momento del diagnóstico de LEG <sup>(21)</sup>. La prevalencia de neuroLEG es de 14-80% en adultos <sup>(1,21)</sup> y 22-95% en niños <sup>(1,2)</sup>.

Estos mismos estudios <sup>(21)</sup> otorgan para cada uno de los síndromes neuropsiquiátricos diferentes porcentajes de presentación: cefalea (39 a 61%), crisis convulsivas (8 a 18%), enfermedad cerebrovascular (2 a 8%), psicosis (3 a 5%), neuropatía craneal (1.5 a 2.1%), desorden de movimiento (1%). La prevalencia de trastornos del ánimo y disfunción cognitiva, usando pruebas psicométricas asciende entre 50-75%. <sup>(1, 2, 21)</sup> y 25 a 40% respectivamente.

## **FISIOPATOLOGÍA**

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son de etiología multifactorial e involucran lesiones microangiopáticas, producción intratecal de citoquinas proinflamatorias y aterosclerosis. Los estudios histopatológicos revelan presencia microinfartos multifocales y atrofia cortical, además de infartos extensos, hemorragias y áreas de desmielinización isquémica <sup>(22,23)</sup>. La vasculopatía microangiopática ha sido atribuida al depósito de complejos inmunes y la activación del complemento. <sup>(22)</sup> El SPECT y la RMN por espectroscopia sugieren una asociación entre atrofia cerebral y disfunción cognitiva <sup>(23)</sup>

Sin embargo, todos estos hallazgos son inespecíficos y pueden verse en pacientes sin manifestaciones neuropsiquiátricas <sup>(13)</sup>. Es importante la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) pues están involucrados una interacción anormal de células blancas con el endotelio lo cual permite a las proteínas o leucocitos acceder al SNC <sup>(24)</sup> tras ser estimuladas por citoquinas pro inflamatorias y autoanticuerpos que sobre regulan la expresión de proteínas de adhesión sobre su superficie <sup>(25)</sup> Una variedad de autoanticuerpos han sido implicados en las manifestaciones de síndromes neuropsiquiátricos pero la evidencia de la mayoría no es consistente en todos los estudios .

Los anticuerpos anti receptores de glutamato participan en la disfunción cognitiva y enfermedad psiquiátrica en lupus, pues un modelo animal sugirió que están asociados a apoptosis hipocampal cuando existe disrupción de la BHE. <sup>(26)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dentro de las manifestaciones clínicas del neuroLEG se encuentran:

**Disfunción cognitiva:** es la manifestación neurológica más común, manifestada por alteración en la actividad mental como memoria, pensamiento abstracto y juicio. Para ellos se usan pruebas neuropsicológicas que encuentran alteraciones en 20-80% de los pacientes.

**EVC:** existe un aumento significativo en el riesgo EVC y muerte prematura. EVC se ha reportado en hasta un 19% de los pacientes con LEG <sup>(52,53)</sup>, con un factor de riesgo (*odd ratio*) de 1.5 ajustado a la edad y género <sup>(54)</sup>. La incidencia estandarizada de EVC era de 2.02 (IC del 95% 1.30- 3.81), que fue significativamente mayor que en la población general. La actividad del LEG, hiperlipidemia e hipertensión arterial son factores de riesgo para EVC. <sup>(53)</sup> En pacientes con LEG y EVC los valores de NIHSS mayores de 6, ocurrieron en el 77% <sup>(53)</sup>.

**Crisis epilépticas (CE):** Presentes en 10-20% de los pacientes con LEG, se dividen en primariamente generalizadas de cuatro tipos (tónico-clónicas, atónicas, ausencias y mioclónicas) o focales (simples o complejas). Se incluyó la descripción independiente de un testigo presencial del evento y la evaluación clínica de un neurólogo. Un EEG normal no excluía el diagnóstico <sup>(26)</sup>

Las CE tienden a ocurrir precozmente en la evolución del lupus que suele afectar a personas jóvenes con más alto nivel de actividad de la enfermedad <sup>(30, 31)</sup>. El inicio de las crisis suele ocurrir durante el primer año del diagnóstico de LEG. El riesgo de recurrencia es alto ante la evidencia de actividad elevada de LEG, antecedente de EVC previo <sup>(30)</sup>. En pacientes con LEG se debe buscar excluir: síncope vasovagal o cardíaco, crisis conversivas, hiperventilación, tics, narcolepsia, cataplejía,

laberintitis, uso de fármacos asociados a crisis como imipenem o quinolonas , hemorragia subaracnoidea, hipoglucemia, ataques de pánico y neoplasias. Se identificaron factores asociados contribuyentes: purpura trombocitopénica, microangiopatía, EVC, accidente isquémico transitorio (AIT), migraña, hipoglucemia, hipoxemia, uremia, neoplasias e infecciones. <sup>(13)</sup>

Las CE atribuidas exclusivamente a LEG frecuentemente se resuelven (76%) en ausencia de fármacos antiepilépticos (FAE). Las CE no tuvieron un impacto significativo en indicadores de calidad de vida. Los fármacos antimaláricos en ausencia de agentes inmunosupresores redujeron el riesgo de CE <sup>(6)</sup>

Un análisis multivariado de cohorte internacional demostró que la raza africana y el bajo nivel educativo se asocian a un mayor riesgo de presentar CE en pacientes con neuroLEG <sup>(6)</sup>.

Las causas de las CE incluyen los disturbios metabólicos (uremia), hipertensión arterial, infecciones, tumores, trauma cerebral, EVC, retirada de medicamentos, vasculopatía o toxicidad por fármacos <sup>(27, 28,29)</sup>

El riesgo de convulsiones ha sido asociado con presencia de anti Sm y a FL <sup>(30,31)</sup>, así la raza africana y el más bajo nivel económico; a su vez la presencia de anticuerpos anti La y fármacos antimaláricos han sido asociados con un menor riesgo de ocurrencia de crisis <sup>(6)</sup>

El desarrollo de crisis focales en la ausencia de una clara etiología estructural en estudios convencionales de imagen es probablemente debido a vasculopatía.

Las crisis parciales complejas son más comunes que las convulsiones generalizadas primarias, incluso tendían a ser más común en pacientes con nefritis lúpica e hipertensión. Estas crisis suelen ser la manifestación inicial de LES y estas fuertemente correlacionados con psicosis (caracterizada por la ideación paranoide) y anomalías electroencefalográficas focales, especialmente en lóbulos temporales <sup>(30,32,34)</sup>

No hay ensayos clínicos aleatorios que han examinado específicamente el tratamiento de convulsiones en pacientes con LES. La Terapia con FAE, puede no

ser necesario en pacientes con crisis individuales o poco frecuentes, a menos que el riesgo de recurrencia este presente como por ejemplo, dos o más convulsiones no provocadas ocurren dentro de las 24 horas, una lesión cerebral grave, anomalías estructurales de RMN, signos neurológicos focales, convulsiones parciales y electroencefalografía epileptiforme (EEG) <sup>(34)</sup>

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LEG.**

No existen pruebas para un diagnóstico específico de neuroLEG y los criterios de la ACR tienen baja especificidad. Es importante en estos pacientes distinguir la actividad del LEG de otras etiologías orgánicas y funcionales que afecten al SNC (cuadro 2).

Cuadro 2. Abordaje secuencial para el diagnóstico de LEG.

<p>1.-Confirmar diagnóstico de LEG de acuerdo a los criterios de la ACR.</p> <p>2.-Excluir enfermedades sistémicas y efecto farmacológico.</p> <p>3.-Abordaje según síntomas específicos:</p> <p>    EVC: TC, estudios de coagulopatía (incluyendo anticoagulante lúpico), RMN, ecocardiograma, ultrasonido carotídeo.</p> <p>    CE: EEG.</p> <p>    Neuropatía: VCN.</p> <p>    Psicosis: RMN, EEG, PL.</p> <p>    Anormalidades cognitivas: test psicométricos, RMN, EEG, estudios de coagulopatía.</p> <p>    Ansiedad y depresión: test psicométricos.</p> <p>    Meningitis /fiebre: PL.</p>
<p>Monitorización.</p> <p>Si el paciente mejora: monitorizar historia y examen físico.</p> <p>Si el paciente no mejora o empeora: realizar RMN, PL.</p>

EVC: evento vascular cerebral. TC: tomografía computada. RMN: resonancia magnética nuclear. VCN: velocidad de conducción nerviosa. PL: punción lumbar.

## **ESTUDIOS DE LABORATORIO, IMÁGENES Y EEG:**

La evaluación de un paciente se basa en hallazgos neurológicos y reumatológicos, test inmunoserológicos, electroencefalografía y estudios de imágenes.

**Anticuerpos antifosfolípidos (aFL):** Han sido asociados a EVC, demencia vascular, CE, trombosis, corea, cefalea y mielitis trasnversa <sup>(12 13,,57)</sup>. Los aFL estan presentes en 55% de pacientes con LEG sin EVC comparado con 20% de grupo control. Aproximadamente la mitad de estos pacientes tenía evidencia de LEG activo durante la afectación del SNC. Los aFL se asociaron con vasculopatía en RMN.

El LEG y el síndrome antifosfolipídico tienen origen autoinmune, conllevan un alto riesgo de trombosis y otras manifestaciones neurológicas en el SNC. El síndrome antifosfolipídico puede ser primario (no asociado a LEG) o secundario (asociado a LEG). El LEG es 9 veces más frecuente en mujeres. La prevalencia es aproximadamente 130 por 100mil habitantes en USA, siendo afroamericanos, hispanos y asiáticos los más frecuentemente afectados.<sup>(33)</sup> Dado los eventos trombóticos recurrentes es estos pacientes, algunos autores sugieren que neuroLEG puede asociarse a la presencia de aFL

**RMN encéfalo:** Pese a ser más sensible que la TC, en el neuroLEG, sus hallazgos son inespecíficos. <sup>(35,36,37)</sup> En una serie de 21 pacientes con LEG, el 43% mostraba señales hiperintensas en T2 y el 29% lesiones extensas, su presencia se correlacionó con mayor actividad de la enfermedad según SLEDAI. <sup>(35)</sup> Otro reporte de 40 pacientes con LEG seleccionados aleatoriamente, 15 mostraban hallazgos anormales sugestivos de microinfartos diseminados con incremento de señal en la sustancia blanca en imágenes T2, sólo 11 de esos pacientes presentaban síntomas neuropsiquiátricos. <sup>(40)</sup> estos múltiples infartos pueden simular una enfermedad desmielinizante, tipo esclerosis múltiple, frecuentemente han sido asociados a aFL lívido reticularis pero no necesariamente a síntomas neurológicas.<sup>(37,38)</sup> Pacientes con manifestaciones difusas agudas (convulsiones, coma, psicosis) pueden tener

un hallazgo sugestivo de edema en la sustancia gris en T2<sup>(37)</sup> Los pacientes con LEG presentan signos de atrofia cerebral y reducción del volumen del cuerpo calloso lo cual no se encuentra en relación a la dosis de corticoides usada, el significado clínico de este hallazgo es incierto<sup>(38)</sup>.

La RMN es el estudio de imagen más útil en pacientes con LEG, particularmente en quienes presentan déficit neurológicos focales, CE, disfunción cognitiva o síndrome antifosfolipídico. Es menos útil en pacientes con trastornos del ánimo, estados confusionales o cefalea. Aunque la RMN frecuentemente detecte lesiones clínicamente silentes se ha encontrado correlación entre su presencia y síntomas neuropsiquiátricos<sup>(13)</sup>

**EEG:** Las anomalías electroencefalográficas han sido reportadas en encima del 87% de pacientes con lupus que acudieron para estudios de rutina.<sup>(8, 9)</sup>

Estos son en su mayoría enlentecimientos inespecíficos generalizados en rango Delta y Theta.<sup>(8,9,10,11)</sup> estos patrones son los más frecuentemente asociados a encefalopatía; mientras que cambios focales pueden ser vistos en pacientes con convulsiones o problemas neurológicos focales.

Un estudio halló que cambios focales paroxismales y anomalías en el trazado de base son los hallazgos más comunes, sugiriendo la presencia de compromiso subclínico del SNC<sup>(41)</sup>

Sin embargo no hay asociación significativa entre las anomalías EEG y la atrofia cerebral ni los déficits funcionales en las pruebas neuropsicológicas, siendo baja tanto la especificidad como la sensibilidad del EEG para este tipo de alteraciones. Los pacientes con anomalías del EEG tienen niveles significativamente más bajos de complemento C4, más pronunciada trombocitopenia y mayores títulos anticuerpos anticardiolipina que los que muestran un EEG normal<sup>(8)</sup>

Además de los enlentecimientos Delta y Theta, se han reportado también ondas agudas, siendo la región temporal izquierda la que con más frecuencia muestra estas alteraciones.<sup>(8,10)</sup>

Entre los pacientes con neuroLEG asociada a cefalea se han descrito cambios paroxismales y alteraciones del ritmo de base, además de una mayor frecuencia de déficit de perfusión múltiple en el SPECT e hiperintensidades en sustancia blanca en la RMN. <sup>(8)</sup>

En los pacientes con CE única tienen con frecuencia EEG normal <sup>(8, 42)</sup> a diferencia de los que presentan CE recurrentes, los cuales generalmente tienen anormalidades en el EEG siendo los hallazgos epileptiformes interictales predominantemente en lóbulos temporales <sup>(42,43)</sup>

El estado epiléptico parcial complejo en el contexto del neuroLEG, ha sido reportado como un periodo prolongado de confusión y con EEG que revela ondas lentas rítmicas continuas y trifásicas.

El EEG cuantitativo suele ser mejor que el estudio electroencefalográfico convencional, en un estudio de 52 pacientes, por ejemplo, el EEG cuantitativo fue anormal en el 74% ellos calificados de neuroLEG en evaluaciones previas y en 28% de pacientes que no tenían evidencia de compromiso neurológico. <sup>(44)</sup> Calcularon que la sensibilidad fue de 87%, la especificidad de 75%, sin embargo el EEG cuantitativo no se halla ampliamente disponible.

### **ÍNDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (SLEDAI)**

Es un instrumento para calcular, o al menos definir, el grado de afección de lupus eritematoso en un momento dado y orienta en relación a la terapia a instaurar <sup>(14)</sup>

El índice de actividad define el grado de afección lúpica en cualquier momento de la enfermedad, puede oscilar desde la remisión o actividad mínima o nula, hasta la actividad grave que comprometa la vida del paciente.

En 1990 Bombardier y colaboradores presentaron el esbozo de lo que posteriormente, en 1992, se conociera como Índice de Actividad Lúpica (IALES) o SLEDAI en inglés, que a diferencia de los demás indicadores permitía una rápida

revisión de los signos y síntomas manifestados, al menos, 10 días antes de la evaluación. <sup>(9,10)</sup>

Existe el MEX SLEDAI <sup>(15,16)</sup> diseñado para países en vías de desarrollo, el cual no incluye algunos parámetros inmunológicos de laboratorio como el nivel de complemento y tiene ciertas variaciones en los acápites a valores.

En el año 2000 Gladman y colaboradores realizaron una modificación al SLEDAI, el cual se denominó SLEDAI-2K. Éste se ha revisado y calificado como acertado para la evaluación de la actividad lúpica <sup>(17)</sup>

El SLEDAI revisa diversos sistemas (SNC, SNP, cardiovascular, nefrológico, esquelético, entre otros) en el examen físico del paciente. Se suman los hallazgos positivos en cada aspecto y se otorga una puntuación establecida; ésta se sumará y, según los resultados o la prevalencia dentro de un acápite de uno o más síntomas, se clasificará al paciente en actividad leve, moderada y severa o en remisión.

Dicha puntuación va de 0 a 105; no obstante, la manifestación de uno o dos signos en uno de los capítulos, por ejemplo, uno de seis síntomas mayores( que tienen puntaje de 8), se catalogará automáticamente como actividad severa, aunque esta puntuación sea baja y los síntomas restantes se ubiquen en categorías más bajas, ya que prima la importancia de los signos mayores sobre la puntuación y demás signos menores presentes.

La aplicación de este instrumento es relativamente fácil, sólo requiere reconocer y manejar adecuadamente los acápites contenidos. Implica la valoración y realización de exámenes por más de una especialidad, así como datos de laboratorio.

La actividad leve o inactiva muestra una puntuación baja (principalmente en los parámetros 2 al 4), mientras que la actividad moderada fluctuará entre 4 y 8, una actividad severa o grave o un brote siempre mostrará uno de cualquiera de los parámetros de valor igual a 8.

Uno o más signos dentro de los acápites mayores, esto es 8, sitúan la enfermedad en un grado de severidad o brote, en tanto que 1 de 5 le cataloga como menor-moderada (Cuadro 3)

CUADRO 3: INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMTOSO SITÉMICO (SLEDAI – TORONTO)

ente \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Raza \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_

Puntaje	Puntos	Signo	Definición
8	_____	Convulsión	Reciente (excluir metabólico, drogas, infecciones)*
8	_____	Psicosis	Perturbación grave de la percepción de la realidad, alucinación, incoherencia, disociación, hipoacusia, catatonia
8	_____	S. cerebral orgánico	Alteración Fx mental/intelectual. Pérdida de la conciencia, atención, incoherencia, insomnia, mareos*
8	_____	Alteración visual	Cambios retina LES, excluir HTA*
8	_____	Alteración de los nervios craneales	Neuropatía motora N. C.
8	_____	Cefalea LES	Cefalea intensa, persistente, migraña; no responde al tratamiento
8	_____	Accidente cerebral vascular	Excluir hipertensión arterial, trombocitopenia
8	_____	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos, dedos, infarto periungueal, hemorragias en llamas, biopsia (+)
4	_____	Artritis	Más de dos articulaciones
4	_____	Miositis	Mialgia/debilidad proximal, CPK, aldolasa elevada, electromiografía alterada, biopsia (+)
4	_____	Cilindros	Hialinos, hemáticos, granulares orina
4	_____	Hematuria	> 5 g/c*
4	_____	Proteinuria	> 0.5 mg/24 h o elevada
4	_____	Piuria	> 5 gb/c
2	_____	Erupción	Episodio nuevo o recurrente; erupción inflamatoria
2	_____	Alopecia	Nueva o recurrente
2	_____	Úlcera mucosa	Idem, oral/nasal
2	_____	Pleuresia	Dolor pleurítico + frote, derrame, engrosamiento pleural
2	_____	Pericarditis	Dolor pericárdico + frote, derrame, alteración en EKG, ECO
2	_____	Hipocomplementemia	Disminución CH50, C3, C4,
2	_____	Aumento unión ADN	> 25%
1	_____	Fiebre	> 38%
1	_____	Trombocitopenia	< 100,000/mm <sup>3</sup>
1	_____	Leucopenia	< 3,000/mm <sup>3</sup>

Fecha \_\_\_\_\_

: Grossman J, Gordon C. Clinical Index in the Assessment of Lupus. In: Wallace D, Hahns B. editors. Dubois' Lupus Erythematosus. Lippincott- Williams & Wilkins, 2006;p:924.

## CLASIFICACIÓN DEL LUDERS PARA HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

Desde la introducción de la electroencefalografía por Hans Berger, muchos patrones anormales electroencefalográficos han sido descritos. A pesar que las clasificaciones pueden no hacer justicia a la continuidad de transiciones hallados en un registro de rutina, ellas pueden ser usadas para organizar la gran variedad de hallazgos electroencefalográficos observados en los pacientes para la inclusión en base de datos y ayudar en la interpretación clínica de estos hallazgos.

El Dr Hans O. Lüders, en *Cleveland Clinic Foundation*, desarrolló en una clasificación que gradúa las anomalías del EEG de acuerdo a su relevancia clínica y se correlaciona con severidad de la disfunción cerebral o en la especificidad de la anomalía *per sé*. (Cuadro 3)

Cuadro 4: Clasificación de anomalías en el EEG según Lüders

CLASIFICACIÓN	HALLAZGOS
Normal	
Anormal I	Enlentecimiento de la actividad de base mayor o igual a 6Hz, Actividad lenta intermitente en región frontal. Respuesta fotoparoxismal,
Anormal II	Actividad lenta intermitente claramente focalizada o lateralizada a regiones temporales, asimetría interhemisférica, incremento de ritmo Beta,
Anormal III	Puntas. Ondas agudas, complejo punta ondas lenta, polipuntas, Actividad lenta continua, hypsarritmia, respuesta fotoparoxismal que continua después del cese del estímulo. Estatus eléctrico, patrones periódicos. Ondas trifásicas. PLEDs, coma alfa, coma beta coma de husos, brote supresión.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La fisiopatología de las lesiones La activación sistémica de citoquinas proinflamatorias y los cambios en la microvasculatura son capaces de producir isquemia local en la sustancia gris y blanca , explicando al menos parcialmente las anormalidades electroencefalográficas de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (1), estos son en su mayoría entrecerimientos generalizados inespecíficos, puntas o brotes paroxísticos de predominio temporal izquierdo. (2). De forma independiente algunos estudios los han hallado en pacientes con bajos niveles de complemento C4, acentuada trombocitopenia y títulos altos de Ac. anticardiolipina. Pero no se ha estudiado si las alteraciones de mayor significado epileptiforme son vistos en pacientes con mayor actividad lúpica, hasta donde se conoce no existe un estudio que haya buscado asociar estos dos indicadores.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El lupus eritematoso sistémico es una patología de gran prevalencia en la población usuaria del instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Es conocida la alta frecuencia de presentación de síndromes neuropsiquiátricos en esta población.

Valorar objetivamente el grado de actividad de la enfermedad por medio de escalas permite un seguimiento efectivo y repercute en la toma de decisiones terapéuticas.

La clasificación de los hallazgos electroencefalográficos en función a su relevancia clínica y asociación con el grado de disfunción conlleva a un ejercicio ordenado que permite comprender más fácilmente los cambios electroclínicos en un momento determinando.

Consideramos que al ser numerosos los síndromes neuropsiquiátricos implicados en la disfunción del SNC en el lupus eritematoso sistémico, es un buen ejemplo de patología para procurar establecer asociaciones entre el grado de compromiso clínico con los hallazgos de mayor significado epileptiforme.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la correlación que existe entre las anomalías electroencefalográficas y el grado de actividad en pacientes lúpicas con síndrome neuropsiquiátrico central en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar si existe correlación entre el índice de actividad lúpica (SLEDAI) y la gravedad de los hallazgos electroencefalográficos, categorizados según la clasificación de Lüders.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características poblacionales de pacientes con síndrome neuropsiquiátrico asociado a LEG.
- Describir el tipo de crisis epilépticas y su asociación o no con anticuerpos antifosfolipídico en pacientes con neuroLEG
- Describir la presencia de crisis epilépticas y convulsiones según niveles de actividad lúpica valorada por SLEDAI

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

El mayor grado de actividad lúpica se asocia con hallazgos de significado más epileptiforme en el EEG de pacientes que cursan con alguno de los síndromes neuropsiquiátricos centrales.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO Y MUESTRA**

El presente es un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

### **POBLACION DE ESTUDIO**

**UNIVERSO:** Todos los pacientes con diagnóstico de alguno de los síndromes neuropsiquiátricos centrales debido a LEG que sean derivados para estudio electroencefalográfico, atendidos en el laboratorio de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

**MUESTRA:** Todos los pacientes que tras presentar alguno de los síndromes neuropsiquiátricos centrales por LEG sean derivados para estudio electroencefalográfico en el Laboratorio de Neurofisiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, durante el periodo comprendido entre Enero 2010 y Mayo 2015, cuenten con RMN de encéfalo y estudios suficientes para categorizarlos según el índice del SLEDAI.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de síndrome neuropsiquiátrico por LEG en quienes se hay realizado estudio electroencefalográfico dentro del periodo de tiempo establecido.

- Pacientes con RMN de encéfalo que sea normal o presente leucomatosis microangiopática, atrofia cerebral o EVC reciente.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio suficientes para completar el índice de SLEDAI realizados un mes antes o después del estudio electroencefalográfico.
- Pacientes con alteraciones estructurales en la RMN de encéfalo que pudiera generar alteraciones en el EEG que no se halle incluido dentro de alguno de los síndromes neuropsiquiátricos (EVC secuelar, hemorragia subaracnoidea, abscesos, hemorragia cerebral, etc)
- Presencia de comorbilidad infecciosa o metabólica que pudiera explicar la clínica neurológica o psiquiátrica por la cual el paciente fue referido a estudio electroencefalográfico.

## **VARIABLES Y SU DEFINICIÓN OPERACIONAL**

- **Variables dependientes**
  - Puntuación de SLEDAI
  - Clasificación del EEG según Lüders
- **Variables independientes**
  - Sexo
  - Edad
  - Años de diagnóstico de LEG
  - Crisis convulsiva
  - Diagnóstico previo de epilepsia
  - Presencia de anticuerpos antifosfolipídicos
  - Tipo de crisis convulsiva

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES :

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de la medida</b>	<b>Obtención de la variable</b>
<b>SLEDAI</b>	Índice de actividad de lupus eritematoso generalizado	Cualitativa	Actividad leve Actividad moderada Actividad severa	Datos obtenidos del expediente
<b>Hallazgos EEG según clasificación de Lüders</b>	Grafoelementos asociados según su significado epileptiforme	Cualitativa	Normal Anormal I Anormal II Anormal II	Revisión de trazado electroencefalográfico
<b>Género</b>	-----	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Variable obtenida del expediente
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa continua de razón	Años	Variable obtenida del expediente
<b>Tiempo de diagnóstico LEG</b>	Tiempo transcurrido desde que cumplió criterios de la ACR para LEG	Cuantitativa continua	meses	Variable obtenida del expediente
<b>Crisis convulsiva</b>	Evento paroxístico de variedad clínica asociado a descargas anormales en el EEG	Cualitativa	Si No	Variable obtenida del expediente
<b>Epilepsia</b>	es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición	Cualitativa	Si No	Variable obtenida del expediente
<b>Anticuerpos antifosfolipídicos</b>	Autoanticuerpos divididos en anticardiolipinas , b2 microglobulinas,	Cualitativa	Positivos Negativos	Variable obtenida del expediente

## **PROCEDIMIENTO**

Se recopilaron los trazados electroencefalográficos de todos los pacientes con diagnóstico de alguno de los síndromes neuropsiquiátricos centrales por neuroLEG, que hayan sido derivados para estudio electroencefalográfico al laboratorio de Neurofisiología Clínica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, para su re evaluación y categorización según los niveles de anormalidad de Lüders.

Se verificó que estos pacientes contaran con imágenes de RMN de encéfalo que descartase otra etiología que explicara la clínica del paciente ajena al síndrome neuropsiquiátrico motivo de evaluación. Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes para puntuar su grado de actividad del LEG según SLEDAI.

Se importaron los datos al paquete estadístico SPSS v20.0, el cual fue utilizado para realizar el análisis que se detalla en la sección correspondiente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Como parte de la estadística descriptiva, las variables cuantitativas continuas se expresaron como promedios  $\pm$  DE, si estas tuvieron una distribución paramétrica, o mediana con mínimo y máximo si no presentaron una distribución normal. Se realizó un análisis no paramétrico de correlación utilizando el análisis de Spearman. Se ejecutó también una prueba no paramétrica de diferencia entre grupos. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones entre grupos fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v 20.0 fue usado en todos los cálculos.

## RESULTADOS

De los 94 pacientes que fueron derivados para estudio electroencefalográfico entre Enero del 2010 y Mayo del 2015, 38 cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Se estudiaron en total 40 eventos.

La mayoría fueron mujeres 35 (92.8%), con una media de edad de  $35.2 \pm 7,4$  años. La duración de la enfermedad al momento de la evaluación presentó una media de  $9 \pm 4,5$  meses.

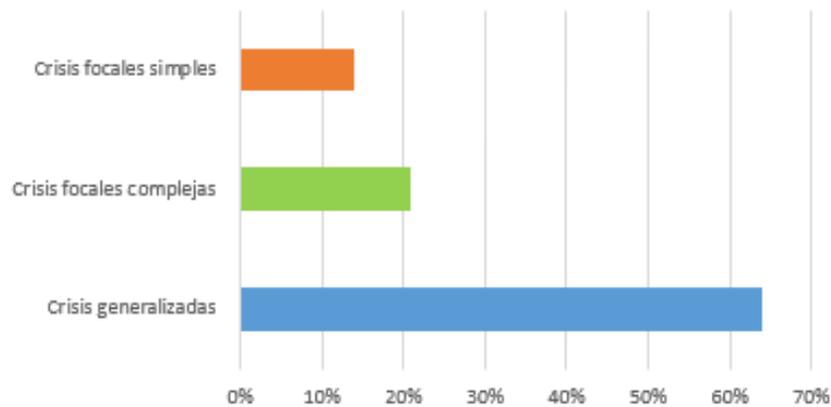
La mayoría de las crisis epilépticas se presentaron en etapas tempranas de la enfermedad con una media de intervalo entre el diagnóstico de inicio de LES y la primera crisis de 9 meses.

Del total de crisis convulsivas, el 70% ocurrieron en presencia de otro evento neuropsiquiátrico, y únicamente el 30% presentaron concurrencia con otro evento atribuido a neuroLEG.

La asociación con anticuerpos antifosfolipídicos es alta en pacientes que presentan crisis convulsivas (69%) en relación al grupo de pacientes que no las presentan (25%).

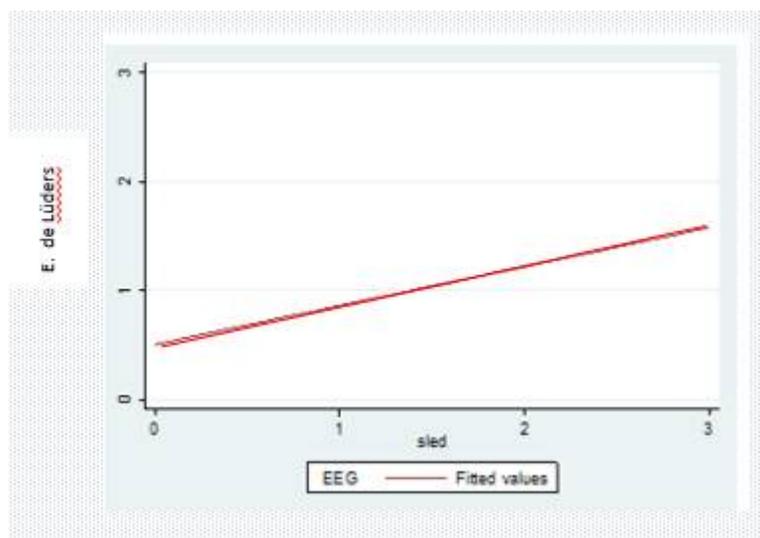
Las crisis epilépticas estuvieron presentes el 35 % (14/40) de los eventos neuropsiquiátricos evaluados. De las crisis, el 64 % (9/14) fueron generalizadas, 21 % (3/14) fueron focales complejas y 14% (2/14) se calificaron como focales simples (gráfico1)

Gráfico 1: Distribución del tipo de CE en síndromes neuropsiquiátricos asociados a LEG



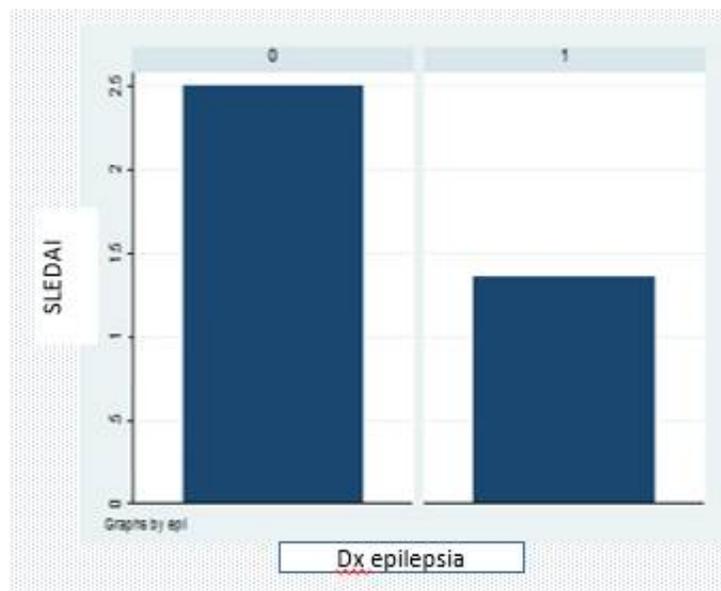
as el análisis no paramétrico de correlación de Spearman se halla una relación débil ( $r = 0.38$ ) aunque significativa ( $p=0.05$ ) entre el índice SLEDAI y el grado de anormalidad en el EEG (Gráfico2)

**Gráfico 2:** correlación entre anomalías del EEG y grado de actividad lúpica según SLEDAI en pacientes con síndrome neuropsiquiátrico central



Las pruebas no paramétricas de diferencia entre grupos muestran que los pacientes que convulsionaron, tengan o no el diagnóstico previo de epilepsia, tienden a tener mayor actividad de la enfermedad SLEDAI de (2.28 DE 1.2) vs aquellos que no convulsionaron (1.65 DE 1.19) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.06$ ). (Gráfico 3)

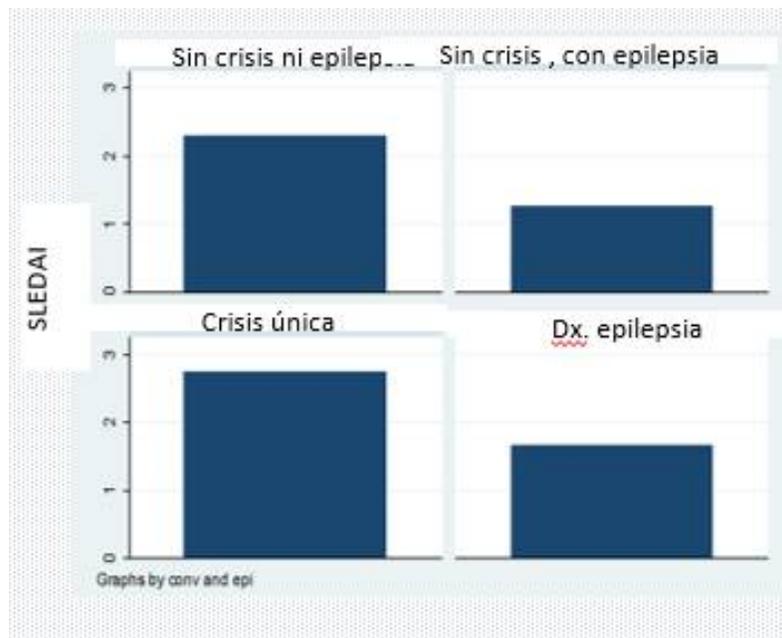
**Gráfico 3:** promedio del grado de actividad en pacientes con y sin diagnóstico de epilepsia



Las pacientes que no convulsionan y no tienen diagnóstico de epilepsia tienden a tener mayor actividad de la enfermedad (media de Sled 2.3 D.E 1) al comprarlas con aquellas que no convulsionaron pero si tenían el diagnóstico previo de epilepsia con una media SLEDAI de (1.25 D.E 1.1) Aunque estadísticamente esta diferencia no es significativa ( $p=0.02$ ).

Sin embargo al ver el grupo completo de pacientes que convulsionan tengan o no el diagnóstico de epilepsia, estos tienden a tener mayor actividad de la enfermedad con medias de SLEDAI (2.28 DE 1.2) versus aquellos pacientes que no convulsionan tengan o no el diagnóstico previo de epilepsia, para estos últimos el promedio del SLEDAI es (1.65 DE 1.19), a pesar de ello, esta diferencia no es estadísticamente significativa ( $p=0.06$ ).

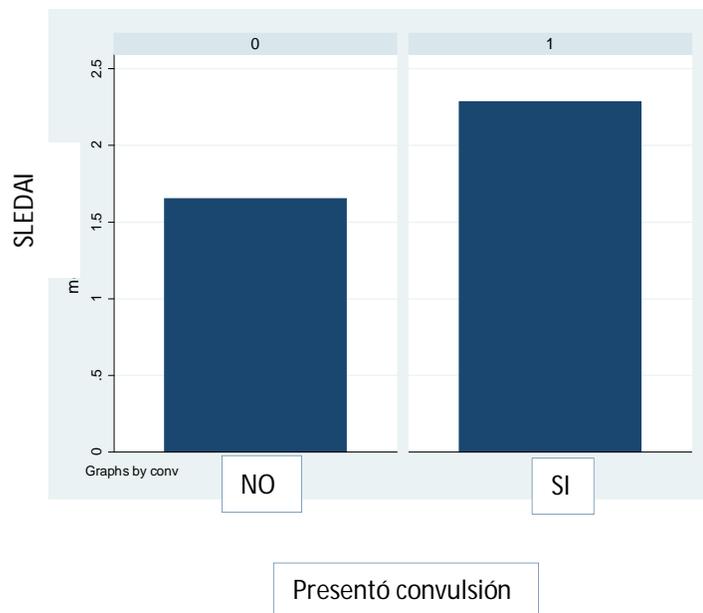
**Gráfico 3:** Comparación del promedio del grado de actividad en pacientes con y sin diagnóstico de epilepsia que han presentado o no crisis epilépticas.



De los 4 grupos aquellos que si convulsionan pero no tenían el diagnóstico de epilepsia son los que tienen mayor actividad de la enfermedad.

A su vez los niveles de actividad de enfermedad eran mayores en pacientes que presentaron crisis convulsivas (gráfico 4 )

**Gráfico 4:** Comparación del promedio del grado de actividad en paciente en pacientes que presentaron o no convulsiones



## DISCUSIÓN

Como lo describe la literatura, la mayor prevalencia de esta enfermedad se ve en el género femenino, hallando una relación mujer/varón 8/1.

La presencia de crisis convulsivas es una manifestación temprana tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune como se ha descrito anteriormente.

A diferencia de lo reportado en la literatura, se halló que las crisis documentadas como generalizadas son las más frecuentes, sin embargo esto podría deberse a que fueron descritas por un testigo y no por el personal médico, creando un sesgo al momento de calificar la semiología de la crisis

Los pacientes con mayor grado de actividad de LEG, cuantificada por el índice de SLEDAI, tienen estudios EEG mas anormales y con mayor significado disfuncional según la escala de Lüders, si bien esta correlación es débil según el análisis de Spearman, la diferencia es estadísticamente significativa, con una tendencia que ya se evidencia desde la puntuación de actividad moderada del LEG. Esta débil correlación podría explicarse porque esta escala no sólo valora el significado epileptiforme de las anomalías electroencefalográficas, sino también puntúa con alto grado de anormalidad hallazgos tradicionalmente sugestivos de disfunción como lo son las ondas trifásicas asociadas a encefalopatías metabólicas.

Tras dividir a los pacientes en cuatro grupos según hayan presentado crisis convulsivas o no en pacientes con o sin el diagnóstico previo de epilepsia, se corrobora el hecho de que las convulsiones se presentan en pacientes con mayores índices actividad independientemente de que tengan un diagnóstico previo de epilepsia, si bien es cierto estas diferencias no son significativas, podemos apreciar la importancia de las condiciones proinflamatorias en el desarrollo de noxa a nivel del SNC.

## LIMITACIONES

- Al haber sido este estudio diseñado excluyendo comorbilidades metabólico infeccioso que pudieran explicar la presencia de sintomatología neuropsiquiátrica, la muestra permite ver tendencias pero, por su escaso número no logra en la mayoría de los casos alcanzar valores estadísticamente significativos.

## CONCLUSIONES

- Existe correlación entre los hallazgos electroencefalograficos y el grado de actividad en pacientes lúpicas con compromiso neuropsiquiatrico central.
- De los pacientes derivados por síndrome neuropsiquiátrico asociado a LEG, el 92,8% son mujeres con edad media de 35 años, quienes presentan convulsiones en fases precoces de la enfermedad.
- Las crisis generalizadas fueron las más frecuentes en presentación 64%, seguidas de las crisis focales complejas 21% y focales simples 14%. La presencia de anticuerpos antifosfolipídicos es alta en todas ellas.
- Las crisis convulsivas, independientemente del antecedente de epilepsia son más frecuentes en pacientes con mayores niveles de actividad catalogados por SLEDAI

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda el uso de escalas que objetiven cuantitativamente los grados de compromiso y orienten en la toma de decisiones especialmente en patologías que son de amplia presentación clínica como lo son los síndromes neuropsiquiátricos asociados a LEG
- Diseñar un estudio de seguimiento prospectivo para valorar la recurrencia de crisis convulsivas y los factores asociados a las mismas en pacientes con neuroLEG
- Comparar los presentes resultados con otras clasificaciones de anormalidad de los hallazgos electroencefalográficos, para evaluar si muestran mayor correlación a la hallada en el presente estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric síndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496–500.
2. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58:1214–20.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:265–73.
4. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2003; 30:985–92.
5. Sibbitt WL Jr, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:1536–42
6. John G Hanly et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 1502–1509. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201089.
7. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608.
8. Schomer D, Lopes da Silva F. *Niedermeyer's Basic Principles, clinical applications and related fields*. Sixth edition. Lippincott Williams Wilkins. 2011.
9. Glanz BI, Schur PH, Khoshbin S. EEG abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr*. 1998;29(3):128-131.
10. Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1975;35(5):398-406.
11. 118. Abel T, Gladman DD, Urowitz MB. Neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol*. 1980;7(3):325-333.

12. Walawska-Hrycek A, Krzystanek E, Rudzińska M. Systemic lupus erythematosus of the nervous system--selected aspects. *Wiad Lek* 2015; 68 (1): 39-44.
13. Brey Robin. Neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus and antiphospholipic antibody syndrome. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2008;14(1):94–119.
14. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(5):549-54.
15. Ruperto N, Ravelli A, Murray KJ, Lovell DJ, et al. Preliminary core sets of measures for disease activity and damage assessment in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(12):1452-9.
16. Uribe AG, Vila LM, McGwin G, Sanchez ML, et al. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31(10):1934-40.
17. Ibañez D, Gladman D, Urowitz M. Summarizing disease features over time: II. Variability measures of SLEDAI-2K. *J Rheumatol* 2007;34(2):336-40.
18. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599.
19. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41 (5):778.

20. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):257.
21. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):265–273.
22. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):9–22.
23. Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(10):2026–2038.
24. Abbott NJ, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003;12 (12):908–915.
25. Zaccagni H, Fried J, Cornell J, et al. Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Front Biosci* 2004;9:1654–1659.
26. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(52):19854–19859.
27. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2004;63(10):1808.
28. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(12):2102
29. González-Duarte A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, García-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus *Eur Neurol*. 2008;59(6):320.
30. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(12):2102.

31. AUHerranz MT, Rivier G, Khamashta MA, Blaser KU, Hughes GR. Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37(4):568.
32. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, Cervera R, Dalakas M, Doria A, Hanly JG, Huizinga TW, Isenberg D, Kallenberg C, Piette JC, Schneider M, Scolding N, Smolen J, Stara A, Tassiulas I, Tektonidou M, Tincani A, van Buchem MA, van Vollenhoven R, Ward M, Gordon C, Boumpas DT 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;69(12):2074.
33. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15(5):308–318.
34. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Romero-Diaz J, Wallace DJ, Clarke AE, Ginzler E, Merrill JT, Isenberg DA, Rahman A, Petri M, Fortin PR, Gladman D, Bruce IN, Steinsson K, Dooley M, Khamashta MA, Alarcón GS, Fessler BJ, Ramsey-Goldman R, Manzi S, Zoma AA, Sturfelt GK, Nived O, Aranow C, Mackay M, Ramos-Casals M, van Vollenhoven R, Kalunian KC, Ruiz-Irastorza G, Lim S, Kamen DL, Peschken CA, Inanc M, Theriault C, Thompson K, Farewell V. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep;71(9):1502-9. Epub 2012 Apr 4.
35. Taccari E, Sili Scavalli A, Spadaro A, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in SLE: ECLAM and SLEDAI correlations. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12:23.
36. Ishikawa O, Ohnishi K, Miyachi Y, Ishizaka H. Cerebral lesions in systemic lupus erythematosus detected by magnetic resonance imaging. Relationship to anticardiolipin antibody. *J Rheumatol* 1994; 21:87.

37. Sibbitt WL Jr, Brooks WM, Haseler LJ, et al. Spin-spin relaxation of brain tissues in systemic lupus erythematosus. A method for increasing the sensitivity of magnetic resonance imaging for neuropsychiatric lupus. *Arthritis Rheum* 1995; 38:810.
38. McCune WJ, MacGuire A, Aisen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988; 31:159.
39. Jacobs L, Kinkel PR, Costello PB, et al. Central nervous system lupus erythematosus: the value of magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1988; 15:601.
40. Cauli A, Montaldo C, Peltz MT, et al. Abnormalities of magnetic resonance imaging of the central nervous system in patients with systemic lupus erythematosus correlate with disease severity. *Clin Rheumatol* 1994; 13:615.
41. Rogers MP, Waterhouse E, Nagel JS, et al. I-123 iofetamine SPECT scan in systemic lupus erythematosus patients with cognitive and other minor neuropsychiatric symptoms: a pilot study. *Lupus* 1992; 1:215
42. Khoshbin, S, Levine, L, Milrod, L, et al. Cortical evoked potential mapping in complex partial seizures (abstract). *Neurology* 1984; 34:S219.
43. Ritchlin CT, Chabot RJ, Alper K, et al. Quantitative electroencephalography. A new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1330.
44. Hay EM, Black D, Huddy A, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35:411