

Mielitis transversa en lupus eritematoso sistémico

María Luisa Velloso Feijoo, Francisco García Hernández, Celia Ocaña Medina, Rocío González León, Rocío Garrido Rasco y Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Objetivo: La mielitis transversa aguda (MTA) es una rara complicación en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Revisamos nuestra serie de pacientes con LES para determinar la prevalencia de MTA y analizar las características clínicas, las pruebas complementarias, la evolución y la respuesta al tratamiento.

Pacientes y método: Se identificó a 6 pacientes con MTA que se sometieron a valoración clínico-neurológica, resonancia magnética y estudio electrofisiológico y recibieron el mismo tratamiento. Realizamos un estudio estadístico descriptivo.

Resultados: Observamos una prevalencia de MTA del 0,92% de nuestros pacientes con LES. El 83,3% presentaba anticuerpos antifosfolipídicos y/o anticoagulante lúpico. La resonancia magnética confirmó el diagnóstico en 5 de los 6 casos; 3 de los 5 pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos fueron anticoagulados o antiagregados, con buena evolución neurológica; 2 de ellos han quedado sin secuelas.

Conclusiones: Encontramos una prevalencia similar a la observada en otras series, en torno al 1%. La alta prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes, con buen resultado en los antiagregados o anticoagulados, indica un importante papel patogénico en el desarrollo de la MTA, y nos hace plantearnos la importancia de añadir al tratamiento estándar terapia antiagregante o anticoagulante.

Palabras clave: Mielitis transversa. Lupus eritematoso sistémico. Anticuerpos antifosfolipídicos.

Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus

Objective: Transverse myelitis (TM) is a rare complication in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). We reviewed a series of our SLE patients to determine the prevalence of TM, and evaluate the clinical characteristics, medical tests, evolution and response to the treatment.

Patients and method: Six patients with TM were identified and underwent a neurological evaluation, MRI, electrophysiologic study and were all subjected to the same treatment. A descriptive statistical study was conducted.

Results: We observed a prevalence of 0.92% in our patients with SLE. Eighty three point three per cent had antiphospholipid antibodies and/or lupus anticoagulant. The MRI confirmed the diagnosis in 5 cases. Of the 5 patients with antiphospholipid antibodies, 3 were anticoagulated or took aspirin with a good neurological outcome, leaving 2 of them without posterior complications.

Conclusions: We found a prevalence similar to that observed in other series, around 1%. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in these patients, with good outcome in those anticoagulated or treated with antiplatelet agents suggests an important pathogenic role in the development of TM, and emphasized the possibility of adding to the standard treatment, antiplatelet agents or anticoagulation.

Key words: Transverse myelitis. Systemic erythematosus lupus. Antiphospholipid antibodies.

Correspondencia: Dra. M.L. Velloso Feijoo.
Avda. Ramón Carande, 7; portal 4, 2.º A. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: mlveloso@gmail.com

Manuscrito recibido el 11-9-2006 y aceptado el 31-1-2007.

Introducción

Las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan hasta en un 60% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). La mielitis transversa aguda (MTA), manifestación neurológica muy infrecuente, ocurre en el 1-2%.

El mecanismo fisiopatológico de la MTA en el LES se desconoce, aunque se ha propuesto fenómenos inflama-

torios y trombóticos arteriales. Se ha comunicado una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos en los pacientes con LES y MTA que en la población general de pacientes con LES¹⁻³, lo que podría tener importantes implicaciones para decidir si estos pacientes son candidatos a anticoagulación o no.

Para el tratamiento de esta entidad, diferentes autores han propuesto varios regímenes a base de esteroides a dosis altas, combinados o no con inmunosupresores y/o plasmaféresis.

El objetivo principal del presente estudio es determinar la prevalencia de MTA en nuestra serie de pacientes con LES y describir sus características clínicas y los hallazgos de las pruebas complementarias, así como la evolución y la respuesta al tratamiento.

Pacientes y método

Del total de una población de 650 pacientes con LES, según criterios ACR, atendidos en la Unidad de Colagenosis del Hospital Virgen del Rocío en Sevilla, se identificaron 6 pacientes con MTA en los últimos 10 años.

El diagnóstico de MTA se realizó de acuerdo con las características clínicas que indicaran lesión medular, como déficit sensitivo o motor y/o disfunción de esfínteres, documentadas con los hallazgos en resonancia magnética (RM) y otras pruebas.

Se estudió a los pacientes mediante valoración clínico-neurológica, RM y estudio electrofisiológico. Para la determinación de anticuerpos anticardiolipina se utilizó el método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) que considera valores normales de 0 a 20 y de 0 a 10 unidades GPL y MPL para clase IgG e IgM respectivamente. Todos los pacientes se trataron siguiendo el mismo esquema.

Se realizó un estudio estadístico descriptivo, analizando variables numéricas y cualitativas, que se expresaron en medias \pm desviaciones estándar, y en forma de tablas de frecuencia y porcentajes.

Los datos más relevantes de los pacientes revisados se exponen en la tabla 1.

Resultados

En nuestra serie de pacientes con LES, observamos una frecuencia de MTA del 0,92%. Un 66,6% de los pacientes eran mujeres; la media de edad a la aparición de la MTA fue $37,33 \pm 10,367$ años.

Los rasgos clínicos relacionados con el lupus eran muy variados. Todos los pacientes tenían afección cutánea y articular. Un 50% tenía afección pulmonar. El 33,3% había presentado serositis en algún momento. Un 83,3% tenía algún tipo de citopenia, y un 16,7% había presentado anemia hemolítica autoinmunitaria.

En todos los pacientes se comprobó la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), con diversos patrones de inmunofluorescencia: moteado fino (presente en el 83,3%), difuso (66,7%), moteado citoplásmico (50%), nucleolar (50%), anticuerpos anti-Sm (33,3%) y moteado nuclear (16,7%). Los anticuerpos anti-ADNn fueron positivos en el 50%.

En cuanto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos, en el 83,3% (5 de los 6 pacientes) se observaron resultados positivos para anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico: anticardiolipina de clase IgG en el 60% e IgM en el 40% y de anticoagulante lúpico (alargamiento de tiempo de tromboplastina parcial, sin corrección por plasma normal) en el 33,3%. Sólo 1 paciente había presentado un fenómeno trombótico previo, en concreto una tromboflebitis profunda.

El tiempo de evolución del LES, cuando desarrollaron la MTA, fue $27 \pm 27,821$ meses; fue la primera manifestación del LES en 1 de los 6 pacientes.

El inicio del cuadro clínico fue agudo en el 50% de los casos y subagudo en el resto. En un 33,3%, la MTA se manifestó como un síndrome de Brown-Sequard. En la mayoría de los pacientes (5 de los 6) se comprobó un nivel sensitivo: 4 a nivel dorsal y 1 a nivel lumbar. Se detectó disfunción de esfínteres en el 50% y en 1 paciente se comprobó un cuadro de neuromielitis óptica. En el 33,3% de los casos se asoció fiebre a la clínica neurológica.

Mediante RM se confirmó el diagnóstico en el 83,3% de los casos, en los que se objetivó ensanchamiento y aumento de la intensidad de la señal en la médula espinal en T2 (fig. 1). Se realizó estudio electrofisiológico en 5 de los 6 pacientes; todos mostraron alteraciones compatibles con neuropatía axonal sensitivo-motora desmielinizante.

Como se mencionó, en todos los pacientes se empleó el mismo esquema terapéutico, consistente en bolos de 1 g de metilprednisolona durante 3 días consecutivos desde la sospecha diagnóstica y 6 bolos de ciclofosfamida de 15 mg/kg, de forma mensual los primeros 6 meses y 6 trimestrales los siguientes 18. Tras los pulsos de metilprednisolona, los pacientes recibieron esteroides por vía oral, en dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente en pauta descendente hasta llegar a dosis de mantenimiento de 10-15 mg/día. El 16,7% de los pacientes recibió antiagregación y el 33,3%, anticoagulación oral. Uno de estos últimos presentó un hematoma subdural que obligó a suspender la anticoagulación. La evolución del hematoma fue favorable, pero presentó un nuevo brote de MTA (único paciente en el que observamos recurrencia) 8 meses más tarde; se reinstauró la anticoagulación, con buena respuesta. La respuesta al tratamiento fue favorable en el 83,3% de los casos, con heterogeneidad en cuanto al tiempo de recuperación; quedaron asintomáticos y sin secuelas el 50% de los pacientes. El tiempo promedio de seguimiento de estos

TABLA 1. Datos más relevantes de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y mielitis transversa

Paciente	Edad	Sexo	Tiempo de evolución LES (meses)	Rasgos clínicos LES acumulados	Rasgos analíticos LES	Clinica neurológica	EEF	RM	Anticoagulación/ anticoagulación	Evolución
1. LES	47	Mujer	48	Afección cutáneo-articular, afección pulmonar, pleuritis, citopenia, anemia hemolítica autoinmunitaria	ANA+, MTF, DF, MTN, aCL+ (GPL 19; MPL 27)	Inicio agudo, hemisección hemisección medular: paresia MID, hipoestesia hipoestesia MII, nivel sensitivo D3	Neuropatía axonal motora	Ensanchamiento e hiperintensidad D3-D4 en T2	Anticoagulación	Asintomática. Muerte por fallo hepático (antecedente de infección crónica VHC)
2. LES	46	Varón	6	Afección cutáneo-articular, afección pulmonar, pericarditis, citopenia	ANA+, MTC, DF, anti-ADN, anti-Sm, aCL+ (GPL 43; MPL 1)	Inicio subagudo, hipoestesia MMII, paraparesia flácida, afección esfínteres, nivel sensitivo L1	Neuropatía sensitivo-motora desmielinizante	Normal		Paraparesia
3. LES	27	Mujer	12	Afección cutáneo-articular, citopenia	ANA+, MTF, MTC, NC, anti-ADN	Inicio agudo, anestesia MMII, paraparesia flácida, afección esfínteres, nivel sensitivo D1	Neuropatía sensitivo-motora desmielinizante	Ensanchamiento D10-L1, hiperintensidad D11-12 en T2		Parapleja
4. LES	31	Mujer	0	Afección cutáneo-articular, citopenia	ANA+, MTF, NC, aCL+, aCL+ (GPL 23; MPL 1)	Inicio subagudo, hemisección medular, paraparesia predominio D, hipoestesia predominio I, nivel sensitivo D4	Mielopatía	Hiperintensidad D2 en T2		Asintomático
5. LES	47	Mujer	72	Afección cutáneo-articular	ANA+, MTF, NC, MTC, aCL+ (GPL 9; MPL 14)	Inicio agudo, tetraparesia, afección esfínteres, rebrote a los 8 meses		Ensanchamiento e hiperintensidad a nivel médula cervical en T2	Anticoagulación (suspendida por hematoma subdural en primer brote, se reintrodujo en el 2.º, con buena respuesta)	Hipoestesia MMII, vejiga neurogéna
6. LES, SAF	26	Varón	24	Afección cutáneo-articular, afección pulmonar, citopenia, TVP	ANA+, MTF, anti-ADN, anti-Sm, aCL+, (GPL 24; MPL 45), aCL+	Inicio subagudo, disestesias MMSS e II, neuritis óptica retrobulbar	Moderada neuropatía MMII	Hiperintensidad cordones laterales protuberancia, anterolateral médula cervical en T2	Anticoagulación	Asintomático

aCL: anticardiolipina; aCL: anticoagulante lúpico; ANA: anticuerpos antinucleares; DF: difuso; EEF: estudio electrofisiológico; LES: lupus eritematoso sistémico; MMII: miembros inferiores; MMSS: miembros superiores; MTC: moteado citoplásmico; MTF: moteado fino; MTN: moteado fino; NC: nucleolar; NC: nucleolar; SAF: síndrome antifosfolípido; TVP: trombosis venosa profunda.

pacientes hasta el momento actual es de unos 8 años. Una paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C falleció como consecuencia del deterioro progresivo de la función hepática. Además del tratamiento estándar, 3 de los 5 pacientes que tenían anticuerpos antifosfolípidicos positivos, recibieron antiagregación o anticoagulación, con una evolución favorable de la clínica neurológica; 2 de ellos quedaron sin secuelas.

Discusión

La MTA es una rara pero seria complicación en los pacientes con LES. Su baja prevalencia, que se estima en torno al 1-2% de esta población de pacientes, se confirma, una vez más, en nuestra serie, en la que se halla en torno al 1%.

Nuestros pacientes la desarrollaron en los primeros 6 años desde el diagnóstico de LES, coincidiendo con el inicio de la enfermedad en uno de ellos, circunstancia que se ha mencionado en algunos estudios, en los que se comunica hasta un 39% de casos en los que la MTA fue la forma de inicio de LES^{1,2}.

El espectro clínico es muy variado⁴ y no encontramos ningún rasgo de la enfermedad de base asociado de forma característica a la MTA.

El caso de la paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C, fallecida por disfunción hepática, merece una especial mención al tratarse del primer LES inducido por interferón alfa en pacientes con hepatitis por virus C comunicado en la literatura científica⁵.

Uno de nuestros pacientes desarrolló una neuromielitis óptica, cuadro descrito por Devic en 1894 y relacionado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos⁶.

Mediante RM, considerada la mejor técnica diagnóstica para la MTA⁷, se confirmó el diagnóstico en 5 de los 6 pacientes. Sin embargo, en alrededor del 40% de las MTA no se observan alteraciones demostrativas mediante RM: Mok et al⁸ observaron alteraciones en la RM en el 56%, Kovacs et al² en el 70% y D'Cruz et al¹ en el 93%.

No hay consenso para el tratamiento de esta manifestación del LES, probablemente por su escasa incidencia, aunque la mayoría de los autores coinciden en la importancia de instaurarlo de forma precoz⁹. Se recomienda el uso de esteroides a dosis elevadas asociado a inmunosupresores. Kovacs et al² observaron que las manifestaciones clínicas de la MTA mejoran con la administración de metilprednisolona intravenosa, pero los resultados son mejores si se añaden pulsos de ciclofosfamida. En un ensayo clínico de Barile et al¹⁰ en pacientes con LES y manifestaciones neurológicas, en comparación con metilprednisolona también resulta ser más eficaz la ciclofosfamida, que utilizan en dosis de 0,75 g/m² de superficie corporal mensualmente durante 1 año, y trimestralmente durante otro. Mok et al⁸ apuntaron que



Figura 1. Resonancia magnética que muestra un ensanchamiento y aumento de intensidad de la señal medular cervical en T2.

la ciclofosfamida parece ser más efectiva que la azatioprina en cuanto a la situación funcional residual.

Varios autores inciden en la fuerte asociación entre la MTA y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos^{1-3,9}, mayor que en la población general de LES (estimada en un 30-50%). Parece muy probable que tengan un papel importante en la patogenia de esta enfermedad, como se ha señalado, al interactuar con los fosfolípidos espinales¹¹. La trombosis de los vasos espinales explicaría la mayor afección dorsal, ya que los vasos son más pequeños pero, en las escasas necropsias que se han comunicado, se ha objetivado necrosis de la médula espinal, pero no trombosis en los vasos espinales. De todos modos, es difícil precisar en qué medida se trata de un fenómeno trombótico o inflamatorio o de una combinación de ambos.

El papel de la anticoagulación es un tema controvertido, que aún no ha sido resuelto en la MTA del paciente con LES. Parece razonable instaurarla en pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos positivos, por su poder protrombótico. La alta prevalencia de anticuerpos antifosfolípidicos en nuestros pacientes (83,3%), con buen resultado en aquellos que fueron sometidos a antiagregación o anticoagulación, nos indica un importante papel patogénico de estos anticuerpos en el desarrollo de la MTA y nos hace plantearnos la importancia de añadir terapia antiagregante o anticoagulante al tratamiento estándar con esteroides e inmunosupresores.

Son necesarios estudios controlados para abordar el desarrollo de estrategias terapéuticas, atendiendo especialmente a la anticoagulación y antiagregación.

Bibliografía

1. D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sana G, Allason J, Taylor J, et al. Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2004;31:280-5.

2. Kovacs B, Lafferty Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:120-4.
3. Lavallo C, Pizarro S, Drenkard C, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 1990; 17:34-7.
4. Chan KF, Boey ML. Transverse Myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus.* 1996;5:294-9.
5. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Díaz E, Ferrer Ordínez JA. Lupus eritematoso sistémico inducido por interferón alfarrecombinante. *Med Clin (Barc).* 1994;102:198.
6. Ferreira S, Marquez P, Carneiro E, D'Cruz D, Gama G. Devic's syndrome and probable antiphospholipid syndrome. *Rheumatology.* 2005;44:693-5.
7. Boumpas DT, Patronas Nj, Dalakas MC, Hakim CA, Klippel JH, Balow JE. Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging and review of the literature. *J Rheumatol.* 1990;17: 89-92.
8. Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment and outcome. *J Rheumatol.* 1998;25:467-73.
9. Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, Levy Y, Lionel A, Ohry A, et al. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies, the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21:207-10.
10. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olquin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64: 620-5.
11. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus.* 1999;8:127-33.