

Hematoma espinal epidural espontáneo en paciente con lupus eritematoso generalizado

S. Romero Vargas¹, H. Orrego-Castellanos², JL. Ruiz Sandoval³, I. Espejo⁴, S. Gutiérrez-Ureña⁵, G. Huerta Hernández³, E. Chiquete³, R. Sánchez Hernández⁴, LE. Aguirre Portillo³

RESUMEN

Las manifestaciones del lupus eritematoso generalizado (LEG) en el sistema nervioso central (SNC) son diversas. La incidencia y mecanismos patogénicos subyacentes a dichas manifestaciones aún no están del todo claros, en especial cuando se considera un hematoma espinal epidural espontáneo (HEEE), asociación de la que existen pocos casos reportados. Presentamos un paciente con LEG que desarrollo un HEEE, ayudando a reforzar la existencia de esta relación extremadamente inusual. *Caso:* mujer de 20 años quien fue diagnosticada con LEG dos semanas previos a su internamiento, sin ningún otro antecedente. Se presentó con cefalea de inicio súbito. La TAC de cráneo reveló hemorragia subaracnoidea (HSA). La panangiografía cerebral fue normal, ingresada a terapia intensiva. Dos días después presenta cuadriplejia súbita. La imagen por resonancia magnética (RM) de columna cervical demostró un reciente HEEE. *Conclusión:* la HEEE es una manifestación inusual del LEG, este reporte contribuye añadiendo los hallazgos patológicos en la autopsia para contribuir a dilucidar los mecanismos patogénicos involucrados en esta infrecuente asociación.

Palabras clave: manifestaciones, sistema nervioso central, hematoma epidural espontáneo, lupus eritematoso.

.....

Spontaneous spinal epidural haematoma

ABSTRACT

Central nervous system (CNS) manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) are diverse. The incidence and pathogenic mechanisms underlying CNS manifestations attributable to SLE are not entirely clear, especially when Spontaneous spinal epidural haematoma (SSEH) is considered, which only a few isolated reports of this association exist. The presentation of a patient with SLE that developed SSEH at our institution led us to reinforce this extremely unusual relationship. *Case:* we report a 20-years-old woman who was diagnosed of SLE two weeks before she was admitted to the hospital complaining about new onset, sudden cephalgia. The head CT scan revealed subarachnoid hemorrhage. She was disposed to Intensive Care Unit. Two days later the patient presented a sudden-onset quadriplegia. Magnetic resonance imaging (MRI) of the cervical spine demonstrated a recent SSEH. *Conclusions:* SSEH is an unusual manifestation of SLE, this reports contributes adding autopsy and pathological findings to help elucidating the pathogenic mechanisms involved in this infrequent association.

Key words: central nervous system, manifestations, spontaneous spinal epidural haematoma, systemic lupus erythematosus.

El LEG es una enfermedad autoinmune con manifestación multisistémica, incluyen las neurológicas que pueden ser diversas y heterogéneas. Las manifestaciones neurológicas están presentes hasta en un 60% de casos de LEG, siendo la psicosis, crisis convulsivas, cefalea y eventos cerebrovasculares las más comunes¹.

El HEE es una manifestación extremadamente rara en pacientes con LEG², aunque ya ha sido reportada³⁻⁵. Se ha sugerido una asociación etiológica entre la presencia del anticoagulante lúpico y ocurrencia de un evento como este. Reportamos el caso de una mujer joven con LEG de reciente diagnóstico en quien no se encontró presencia de anticoagulante lúpico que presentó HEE. Discutimos una asociación entre estas dos entidades.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 20 años quien había sido diagnosticada con LEG dos semanas antes de su admisión hospitalaria, fue llevada al servicio de urgencias quejándose de cefalea de inicio súbito, de intensidad severa; los antecedentes médicos irrelevantes excepto por la ingesta de 12.5mg/día de prednisona en las dos semanas previas. La paciente cumplía con criterios de involucro articular, cutáneo, hematológico y renal definidos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para diagnóstico de LEG, manifestado por úlceras orales, fotosensibilidad, linfopenia, proteinuria de 2.7g/día y anemia hemolítica autoinmune leve que mantenía la hemoglobina en 12.9g/dL. En adición, anticuerpos antinucleares positivos con dilución final de 1:1,280 y patrón citoplásmico homogéneo. El examen físico en el momento de su admisión reveló presión arterial de 140/100, los hallazgos cutáneos descritos previamente, sin evidencia de compromiso pulmonar ni cardiológico. En el examen neurológico, la paciente no presentaba ninguna alteración de las funciones mentales, el fondo de ojo no mostró alteraciones patológicas como hemorragias subhialoideas u otros, los nervios craneales se encontraban normales, la fuerza graduada en 5, con hiperreflexia generalizada pero respuesta plantar flexora. No se encontró rigidez de cuello. El resto del examen fue normal. Los paraclínicos mostraban plaquetas y tiempos de coagulación dentro del rango

normal. La TAC de cráneo reveló HSA difusa y angiografía cerebral fue normal. Es ingresada a terapia intensiva para el manejo de la HSA y de la actividad lúpica, tratándola con prednisona a 1mg/kg/día. La paciente no recibió ningún tipo de medicamento antiplaquetario ni anticoagulante.

Cuarenta y ocho horas después, desarrolla cuadriplejía súbita con hipotonía, arreflexia y nivel sensitivo para todas las modalidades a partir de C4 sin compromiso de esfínteres. Se decide realizar RM de columna cervical cuya descripción se observa en la figura 1, compatible con un HEE agudo.

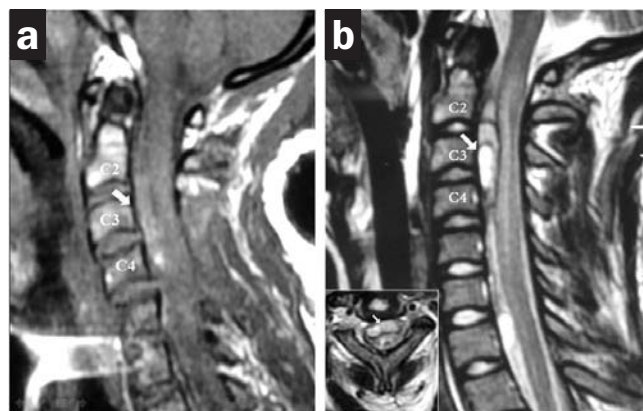


Figura 1. Cortes sagitales de RM potenciadas en T1 (a) y T2 (b) de columna cervical con lesión iso e hiperintensa (flecha) extra-axial extendiéndose desde C2 a C4 que comprime la médula espinal en C3. El corte axial en T1 se incluye en el extremo inferior izquierdo de b.

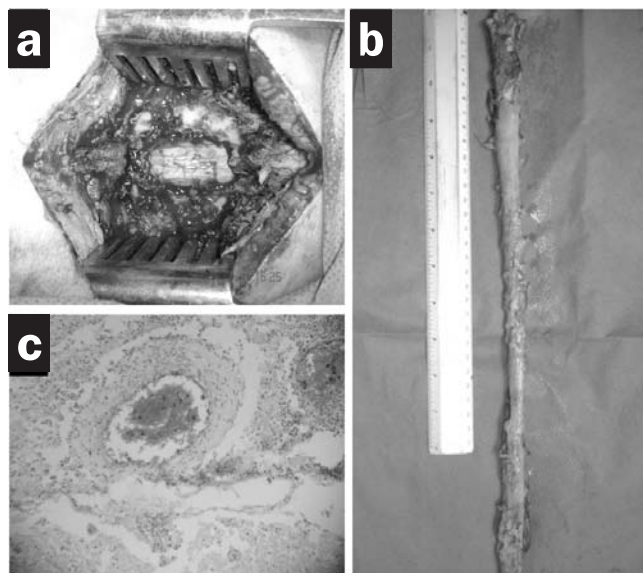


Figura 2. Imagen transoperatoria del drenaje del hematoma en a. Vista macroscópica de la médula espinal en b y Hallazgos microscópicos en c, mostrando la sustancia blanca con tumefacción axónica, y un vaso sanguíneo congestivo con vasculitis y necrosis fibrinoide con infiltrado celular intenso a su alrededor.

Recibido: 24 noviembre 2009. Aceptado: 14 diciembre 2009.

¹Departamento de Neurocirugía, ²Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ³Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. ⁴Departamento de Pathología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. ⁵Departamento de Reumatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Correspondencia: Samuel Romero Vargas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877 Col. La Fama, 14269, México, D.F. E-mail: amuelromerovargas@yahoo.com.mx

Es sometida a drenaje quirúrgico, encontrando hematoma en situación epidural. Se investigó presencia de anticoagulante lúpico siendo negativo. La paciente muere después de 14 días a causa de complicaciones infecciosas pulmonares por ventilación mecánica invasiva. La autopsia mostró una médula espinal cervical con edema que ascendía hasta la porción inferior del bulbo raquídeo. Los hallazgos microscópicos se muestran en la figura 2. No se encontró en la autopsia evidencia de aneurismas u otras malformaciones vasculares supra ni infratentoriales.

DISCUSIÓN

La hemorragia subaracnoidea en pacientes con LEG está bien documentada en la literatura^{6,7}; sin embargo, la mayoría de los reportes provienen de un sólo país, Japón. En estos reportes no existe otra causa para explicar el evento más que el LEG⁸. En contraste, los HEEE ocurren de manera infrecuente en la población general. Más aún, los HEEE son por mucho, menos frecuentes que la HSA en población general, por tanto sería aún más difícil su apareamiento en un paciente con LEG por probabilidad. Se han reportado aproximadamente 350 casos de HEEE en la población general en la literatura médica y la incidencia anual se ha estimado en 0.1 por 100,000⁹. Varios factores predisponentes han sido identificados tales como coagulopatía, malformación vascular espinal, terapia anticoagulante, trombolisis, analgesia epidural, hipertensión y antiplaquetarios¹⁰. El apareamiento de HEEE en pacientes con lupus es una asociación extremadamente rara, pero conocida². A nuestro conocimiento, su ocurrencia ha sido reportada sólo en tres casos en todo el mundo³⁻⁵ sugiriendo una relación entre estos dos trastornos. Mohazab fue el primero en reportar coexistencia radiológica de un hematoma espinal epidural en un paciente con lupus³. Goker describió una paciente de 44 años con LEG y anticoagulante lúpico negativo (este es positivo en el 7 al 65% de los pacientes con LEG)¹¹⁻¹³, él infirió una asociación razonable entre estas dos entidades.

La incidencia de varios tipos de hemorragia espinal se encuentra incrementada en pacientes con LEG¹⁴. Su alta incidencia ha sido relacionada con diferentes causas probables: hipertensión, hipercolesterolemia, uso crónico de corticosteroides, trombocitopenia y cambios inducidos por el LEG¹⁴. Los mecanismos que subyacen a los eventos hemorrágicos en pacientes con LEG no han sido bien elucidados; algunos autores¹⁴ sugieren una asociación etiológica con la presencia del anticoagulante lúpico, pero en nuestro caso y el de Goker⁴ el anticoagulante lúpico fue negativo.

Se ha propuesto un proceso vasculítico del SNC¹⁵, en nuestro caso, que representa el primero con reporte histopatológico, se encontró infiltrado inflamatorio severo

perivascular. También se ha implicado a la hipertensión descontrolada como causa¹⁶. Pero nuestra paciente no presentó cifras tan severas de hipertensión y sólo fue durante su presentación inicial; cuando presentó cuadriplejía, lo hizo bajo cifras de presión arteriales mantenidas en la normalidad. A pesar de la diátesis hemorrágica presente en algunos pacientes con LEG¹⁷, no se encontraron anomalías hemostáticas en la paciente.

Se ha reportado que la mielitis transversa aguda es la causa más común de mielopatía en pacientes con LEG¹⁸. En este caso, la causa de la mielopatía fue hematoma y no es posible sostener que se deba a mielitis como proceso primario. A pesar de ello, la nomenclatura de la ACR para el compromiso del SNC por el LEG, incluye al HEEE como una mielopatía más y no lo considera una entidad como tal¹⁴.

La formación de complejos inmunes en el LEG inicia una respuesta inflamatoria inapropiada en la que muchos leucocitos inflamatorios son reclutados principalmente hacia los vasos sanguíneos. La regulación a la alza de E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 se ha observado en biopsias de piel y músculo esquelético de pacientes con LEG con exacerbación de esta en periodos de actividad de la enfermedad^{19,20}. Aún más, los leucocitos de pacientes con LEG tienen expresión y función aumentada de moléculas de adhesión VLA₄ y CD11a/CD18, más dramáticamente en pacientes con vasculitis severa. El modelo de ratón MRL/*fas*^{pr} es el modelo más comúnmente utilizado para estudiar moléculas de adhesión. Así como los pacientes con LEG, estos ratones *lupus prone* se caracterizan por altos niveles de autoanticuerpos circulantes, vasculitis sistémica, lesiones renales y cutáneas, muerte temprana y más interesantemente, hemorragias espontáneas²¹. La expresión elevada de VCAM-1 e ICAM-1 ha sido documentada en cerebros de ratones MRL/*fas*^{pr}²² y por el contrario, los ratones MRL/*fas*^{pr} deficientes de ICAM-1 tienen una mayor supervivencia y menor incidencia de vasculitis^{23,24}. Aún así, estos ratones mueren más jóvenes que los controles normales sugiriendo que la atenuación de la enfermedad es incompleta y que deben existir otras vías diferentes de adhesión que permiten que los leucocitos dañen la vasculatura. Estos hallazgos han sido encontrados de forma más intensa en las vénulas poscapilares.

A la luz de los hallazgos experimentales descritos con antelación, teorizamos que los mecanismos del HEEE son debidos a la naturaleza de los cambios fisiopatológicos ocurridos en la vasculatura de pacientes con LEG, quizás con participación de moléculas de adhesión y leucocitos *rolling* en la microvasculatura, los cuales comandan la respuesta inflamatoria en especial en vénulas poscapilares; este proceso requiere la participación clave de moléculas de adhesión en vasos sanguíneos del SNC, en especial ICAM-1 y VCAM-1, generando en estos predisposición

al sangrado.

Al momento actual, el número de casos existentes es pobre como para traer a cuenta la asociación de LEG y HEEE; no obstante, la entidad es demasiado rara como para esperar encontrar un gran número de casos de esta naturaleza. Aún más, el proceso puede ser fisiopatológicamente sustentado por sí sólo como una entidad individual debida al LEG; por tanto podría contemplarse en la nomenclatura de los síndromes neurológicos asociados a LEG, el separarlo de fenómenos como la *mielitis* transversa aguda.

CONCLUSIÓN

La vasculitis puede causar isquemia como hemorragia en el SNC. La causa de sangrado en los pocos casos reportados de HEEE en pacientes con LEG permanece sin esclarecer. De acuerdo a su compleja fisiopatogenia es razonable tomar a la vasculopatía como agente causal. Este reporte contribuye a reforzar la inclusión del HEEE dentro del espectro de manifestaciones neurológicas del LEG.

REFERENCIAS

- West SG. Lupus and the central nervous system. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:408-14.
- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-18.
- Mohazab HR, Langer B, Spigos D. Spinal epidural haematoma in a patient with lupus coagulopathy: MR findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(4):853-4.
- Goker B, Block JA. Spinal epidural haematoma complicating active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:577-84.
- Satoh S, Hirakata M, Kameda H, Hama N, Yoshida T, Mimori T, et al. A case of systemic lupus erythematosus associated with spinal epidural haematoma. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1998 Aug;21(4):166-71.
- Kitagawa Y, Gotoh F, Okayasu H. Stroke in systemic lupus erythematosus. *Stroke* 1990; 21: 1533-9.
- Nagayama Y, Okamoto S, Konishi T, Suzuki H, Hamanaka H. Cerebral Berry aneurisms and systemic lupus erythematosus. *Neuroradiology* 1991; 33:466.
- Mimori A, Suzuki T, Hashimoto M. Subarachnoid hemorrhage and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:521-6
- Song KJ, Lee KB. The poor outcome of the delayed diagnosis of acute spontaneous spinal epidural haematoma: two cases report. *J Korean Med Sci* 2005;20(2):331-4.
- Awada A, Russell N, Fayed NA, Naufal R, Kohlani HA. Spontaneous cervical epidural haematoma: case report. *Spinal Cord* 1998;36:71-2.
- Antolin J, Gómez A, Acosta M, Martín J, Cardenas M. Manifestaciones hematológicas en 111 pacientes con lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna (Madrid)* 1991; 8: 170-3.
- Love P, Santoro S. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in Non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
- Gulko P, Reveille J, Koopman W, Burgard S, Bartolucci A, Alarcón G. Anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: Clinical correlates, HLA associations and impact on survival. *J Rheumatol* 1993; 20: 1684-93.
- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41: 619-30.
- Ellis SG, Verity MA. Central Nervous System involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases. 1955-1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:212-21.
- Groen RJM, Ponssen H. The spontaneous spinal epidural haematoma: a study of the etiology. *J Neurol Sci* 1990;98:121-38.
- Gladman DD, Urowitz MB, Tozman EC, Glynn MFX. Haemostatic abnormalities in systemic lupus erythematosus. *QJM* 1983; 52:424-33.
- Kovacs Birgit, Lafferty Thomas L, Brent Lawrence H, DeHoratius Raphael J. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:120-4.
- Belmont HM, Buyon J. Upregulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in SLE. The Shwartzman Phenomenon revisited. *Arthritis Rheum* 1994;37:376-83.
- Pallis M, Robson DK. Distribution of cell adhesion molecule in skeletal muscle from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:667-71.
- Theofilopoulos AN, Dixon FJ. Murine models of Systemic lupus erythematosus. *Adv Immunol* 1985; 37:269-390.
- McHale JF, Harari OA. TNF alpha and II1 sequentially induce ICAM-1 and VCAM-1 expression in MRL/lpr lupus-prone mice. *J Immunol* 1999; 163:3993-4000.
- Bullard DC, King PD. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency protects MRL/MpJ-Faslpr mice from early lethality. *J Immunol* 1997; 159: 2058-67.
- Harari OA, Marshall D. Limited endothelial E and P-selectin expression in MRL/lpr Lupus-prone mice. *Rheumatology* 2001; 40:889-95.