

Mielitis Transversa asociada a enfermedades autoinmunes. Revisión.

Antonio G. Tristano.

Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: Mielopatía transversa, mielitis transversa aguda, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, anticuerpos antifosfolipídicos.

Resumen. La mielitis transversa (MT), es un proceso inflamatorio que afecta un área restringida del cordón espinal. La presentación, usualmente dramática, con una rápida progresión de los síntomas que involucran las funciones motoras, sensitivas y autonómicas, hace de la MT aguda una emergencia médica. Aunque su asociación con el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren (SS), ha sido reportada como rara, y no existe acuerdo con respecto al tratamiento de estos pacientes, los diferentes autores si enfatizan el hecho que un diagnóstico precoz y tratamiento agresivo, mejoran el pronóstico. En la revisión de la literatura (MEDLINE) se encontró que las principales enfermedades autoinmunes asociadas a la MT aguda son el LES y el SS. Además, se establece que los anticuerpos antifosfolipídicos (aAP) podrían tener un papel etiológico en la MT. Aunque no existen protocolos terapéuticos uniformes para el tratamiento de estos pacientes y el pronóstico, en muchos casos es pobre, ha sido postulado que el tratamiento temprano y agresivo (usualmente con bolos de esteroides y ciclofosfamida) puede ser crucial para una respuesta adecuada.

Autoimmune diseases associated to Transverse Myelitis. Review.

Invest Clin 2009; 50(2): 251 - 270

Key words: Transverse myelopathy, acute transverse myelitis, systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, antiphospholipid antibodies.

Abstract. Transverse myelitis (TM) is an inflammatory process involving restricted areas of the spinal cord. The usually dramatic presentation with rapidly progressive symptoms involving motor, sensory and autonomic functions makes acute TM a medical emergency. Acute TM has been cited as a rare and unusual complication of systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren's syndrome (SS), but early diagnosis and aggressive treatment might

improve the prognosis. This review of the literature (MEDLINE), showed that, within autoimmune diseases, acute transverse myelitis is mainly associated with SLE and SS. Previous studies seem to indicate that the presence of antiphospholipid antibodies might play a role in the etiology of TM. Although no uniform therapeutic protocol exists, and the prognosis is usually poor, early aggressive treatment (usually with EV pulses of methylprednisolone and cyclophosphamide) might improve the prognosis.

Recibido: 09-05-2007. Aceptado: 30-07-2008.

INTRODUCCIÓN

La mielitis transversa (MT), una forma de presentación de la mielopatía transversa, es un desorden inflamatorio del cordón espinal poco frecuente. Puede ser idiopática o secundaria a una enfermedad específica; esta última es diagnosticada cuando hay criterios para una enfermedad inflamatoria conocida, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolipídico (SAP), el síndrome de Sjögren (SS), o una infección directa del cordón espinal (1, 2). Los términos MT aguda y MT han sido utilizados indistintamente en la literatura. Sin embargo, recientemente ha sido propuesto un grupo de criterios diagnósticos para distinguir la MT de las mielopatías no inflamatorias y la MT idiopática de la asociada a desórdenes inflamatorios multisistémicos y multifocales del sistema nervioso central (SNC) (3). La MT es un evento raro con una incidencia estimada en la población general de 1.34/1.000.000 (4, 5). La asociación entre MT y enfermedades reumáticas autoinmunes ha sido reportada; sin embargo, en algunos casos sigue siendo una combinación rara (Tabla I-IV). La asociación entre las diferentes formas de MT y LES, y entre MT y SS se encuentran entre el 1-2% y 1% de los pacientes respectivamente (4, 6).

La MT es un proceso inflamatorio que afecta un área restringida del cordón espinal y está caracterizada clínicamente por el desarrollo de síntomas y signos de disfunción neurológica en los componentes mo-

tor, sensorial y autonómico, y en los tractos nerviosos del cordón espinal (2). Cuando se ha alcanzado el máximo nivel de déficit, 50% de los pacientes han perdido todos los movimientos de sus piernas, entre el 80 y 94% tiene alguna manifestación sensorial (parestesias, disestesias, etc) y casi todos los pacientes tienen algún grado de disfunción vesical (2). La mayoría de los pacientes con MT tiene una enfermedad monofásica, pero hasta un 20% puede tener una forma recurrente (3, 4). Para el diagnóstico de MT se requiere la confirmación de la presencia de inflamación en el cordón espinal, la cual puede ser obtenida a través del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y mediante la resonancia magnética nuclear (RMN).

Se realizó una revisión de la literatura a través de MEDLINE y se encontró que han sido publicados más de 250 casos asociados a LES (Tabla I). Aillie y col. (7), realizaron una revisión de la literatura y hallaron 46 casos desde 1939 hasta 1987, mientras que Kovacs y col. (4) publicaron 14 casos y realizaron una revisión de la literatura en inglés y en alemán desde 1972 hasta 1999 donde encontraron un total de 105 casos (Tabla I), por lo que se muestran el resto de los casos publicados no reportados por estos autores y todos los casos encontrados desde 1999 hasta el 2007. La segunda asociación más frecuentemente hallada fue con el SS primario (26 casos) (Tabla II). Williams y col. (8) publicaron 18 casos de mielopatía transversa asociada a SS, inclui-

do un caso propio, donde 12 de los mismos presentaron MT aguda (MTA), el resto presentó otras formas de mielopatías. Otras condiciones asociadas a MT son el síndrome antifosfolipídico primario (SAPP) o al asociado a los aAP (17 casos) (Tabla III), la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (8 casos) (Tabla IV) y raramente en pacientes con anticuerpos anti-Ro (9). Se señalaron todos los casos publicados, sin importar el idioma y en algunos casos sólo se utilizó el resumen de los artículos.

MIELITIS TRANSVERSA Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Las manifestaciones neuropsiquiátricas se presentan hasta en el 60% de los pacientes con LES. Sin embargo, la MT se observa entre 1 a 2% de los pacientes, lo que hace que el estudio de esta entidad sea difícil y aún más difícil es evaluar su asociación con los anticuerpos antifosfolipídicos (aAP), ya sea como parte o no del SAP (4, 6) (Tabla I). Aparentemente la presencia de los aAP es mayor en los pacientes con LES y MT, comparada con la de los pacientes con LES en general (4). Lavalley y col. (10) describieron 12 pacientes con LES y MT, 11 de ellos tenían evidencia de aAP, de los cuales 6 fueron considerados como SAP secundario. En contraste, en un reporte de 10 pacientes con LES y MTA, no hubo diferencias en la frecuencia de aAP entre estos pacientes y otros pacientes con LES (11). Sin embargo, en un reciente estudio publicado por Kovacs y col. (4), donde revisaron 105 pacientes con LES y MT, los aAP fueron encontrados en el 64% de ellos y sugieren que esto podría ser importante para la etiología de la MT, ya que la necrosis del cordón espinal secundaria a la trombosis arterial podría ser un factor fisiopatológico. En este estudio identificaron 7 pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos y anticoagulante lúpico, 5 de los cuales recibieron

tratamiento anticoagulante (2 antes y 3 después del episodio de MT), 4 pacientes mantuvieron la paraplejía y uno tuvo déficit sensorial residual. Semejante a lo observado en un reporte personal (12), en el cual el paciente tuvo LES y SAP secundario y recibió anticoagulación antes de presentar la MTA, la evolución no fue satisfactoria. En otro estudio reciente D´Cruz y col. (13), reportaron 15 pacientes con MT y LES o enfermedad semejante al LES, donde los aAP se encontraron en 11 pacientes, y sugirieron que en estos pacientes debe ser considerado el tratamiento con antiplaquetarios y/o warfarina. Como lo sugirieron Lavalley y col. (10), se desconoce si los aAP tienen un papel patogénico en la MT, pero esos anticuerpos podrían llevar a oclusión vascular. Esta posible asociación patogénica está apoyada por recientes estudios donde se ha observado una interacción directa entre estos anticuerpos y los fosfolípidos espinales (14). La presentación clínica de la MT en los pacientes con LES es heterogénea, usualmente se presenta como MTA, puede haber casos de mielitis crónica o recurrente, incluyendo casos que se resuelven espontáneamente (15). Sin embargo, los datos en la literatura sobre el momento en que se presenta la MT con respecto al comienzo del LES, son contradictorios. Kovacs y col. (4), encontraron que la MT fue la manifestación inicial del LES en el 39% de los pacientes, mientras que el 42% de ellos presentó la MT en los primeros 5 años de evolución del LES. En ese estudio, los niveles neurológicos más frecuentemente afectados fueron entre T5 y T8. Chan y Boey (16), encontraron que la MT fue la primera manifestación en el 22% de sus pacientes; mientras que Chang y Quismorio (17) y Mok y col. (11) reportaron que entre sus pacientes con LES, la MT fue la manifestación inicial en el 47 y 50% respectivamente. Finalmente Allievi y col. (7), en una revisión de la literatura desde 1939 hasta 1987

TABLA I
MIELITIS TRANSVERSA ASOCIADA A LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: CASOS REPORTADOS

Autor	Casos (n)	Edad	Género	Anormalidades asociadas	Tratamiento	Evolución	Ref.
Kovaacs y col.	14	23-77	NR	6 No, 3 NO 2 Depresión	E, Pl,Ci	3 mejoría 1 recuperación 6 paraplejia 2 parestesias 2 paraparesia	4
Aillieve y col.	1	32	M	Meningitis aséptica	E,Ci	Paraplejia	7
Tristano AG	1	52	F	SAP	E,Ci, Ant.	Muerte	12
D ´Cruz y col.	15	21-68	F		E,Ci,Az,A,W	2 recuperación 13 mejoría	13
Huang y col.	1	25	M	Anticardiolipinas	E,Ci	Mejoría	14
Zenone y col.*	2	?	F	?	?	?	15
Kasitanon y col.	6	19-31	NR	2 anticardiolipinas	E,Ci	3 recuperación 1NC, 2 mejoría	18
Pros y col.	2	62,39	F		E	Mejoría	53
Rodríguez y col.	1	28	F	Meningitis	E,Ci	Mejoría	54
de Macedo y col.*	1	?	?	?	?	?	58
Yucesar y col.	1	36	F		IPT	Recuperación	63
Trysberg y col.	1	16	F	NO	E,Ci,A,W TCM	No mejoría Recuperación	64
D ´Amico y col.	1						67
Orolin y Travnik *	?	?	?	?	?	?	68
Yokoyama y col.*	?	?	?	?	?	?	69
Chong y Cheong	1	10	F	Recurrente	E,Ci	Recuperación	70
Tamaoka y col. *	2	?	?	?	?	?	71
Yamamoto M	1	43	F	Recurrente	E	Recuperación	72
Linssen y col.	1	10	F	Recurrente	E	Recuperación	73
Shimamoto y col.*	?	?	?	?	?	?	74
Waga y col.	1	12	F	Derrame pleural, ascitis	E	No cambio	75
Alekberova y Folomeeva*	4	24-31	2 F, 2 M	?	E, Ci	?	76
Moriwaka y col.	1	50	F	Recurrente	E	Recuperación	77
Ito y col. *	1	52	F	Anticardiolipinas	E	Recuperación	78
Mavrikakis y col.	1		F	Psicosis	E	Recuperación	79

TABLA I (Continuación)

Autor	Casos (n)	Edad	Género	Anormalidades asociadas	Tratamiento	Evolución	Ref.
Provenzale y Bouldin	3	21,15,15	F	1 polimiositis	E,Ci,Pl	1 muerte, 2 mejoría	80
Karmochkine y col.*	?	?	?	?	?	?	81
Klaiman y Millar	1	30	F		E,Ci,Pl,H	Recuperación	82
Provenzale y col.	4	33-47	F	3 recurrente	E, otro NR	Mejoría	83
Lopez y col.	1		F	Recurrente	E,Ci	Muerte	84
Taniguchi y col.	1	34	M	Anticoagulante lúpico	E, In.	Mejoría	85
Espinosa-Rosales y col.	1	8	F	SAP	E,Ci	Recuperación	86
Danieli y col.	1	16	F	Anticardiolipinas, NO	E,Pl,IVIG	Recuperación	87
Osawa y col.	1	31	F	Parkinson	E,Ci,Pl	Recuperación	88
Reiff y col.	2	7.5-16	NR	NO	NR	NR	89
Blanch y col.	1	62	F	Mal de Pott	E	Recuperación	90
Habr y Wu	1	41	F	Hemodiálisis	E,Ci	Recuperación	91
Inslicht y col.	3	32,57,29	F	1 NO	E,Ci,Az	1 no cambio 1 mejoría, 1 muerte	92
Margaux y col.	1	17	F	NO, Recurrente	E,Ci	Mejoría	93
al-Mayouf y Bahabri	1	3	F	Anticardiolipinas	E,Ci, A	Recuperación	94
Romero y col.	4	12-35	F		E,Ci	2 mejoría, 2 NC	95
Bonnet y col.	1	28	F	NO, Recurrente	E, Pl,Ci,Az	Recuperación	96
Min y col.	3	17,27,35	F	Nefritis lúpica	NR	NR	97
Neumann y Lindaren	1	28	M		E,Ci	No cambio	98
Seitz y col.	1	42	F	Colitis ulcerativa	E,Ci	No cambio	99
Mouti y col.*	1	25	M	Meningitis	E,IVIG	Muerte	100
Kimura y col.	1	25	F	Afección longitudinal	E,Ci,Pl	No cambio	101
Yang y col.	1	26	M		E,Pl, Ri	Recuperación	102
Olfat y col.	2	NR	NR	ACV, convulsiones	E,Ci,H,A	1 NC, 1 mejoría	103
Krishnan y Halmagyi	1	21	F	Recurrente	E,Ci	Recuperación	104
Kato y col.*	1	39	F	NR	E	Mejoría	105
Drake y col.	1	36	F	VIH	E	Recuperación	106
Campos y col.	1	NR	M	SAP	NR	NR	107

TABLA I (Continuación)

Autor	Casos (n)	Edad	Género	Anormalidades asociadas	Tratamiento	Evolución	Ref.
Yamanaka y col.	1	24	F		E,Ci, Pl	No cambio	108
Yago y col.	1	27	F	Meningitis	E,Ci	Mejoría	109
dos Santos y col.	1	40	F	Urticaria	E	Recuperación	110
Hagiwara y col.	1	56	F	NO	E, glicerol	Recuperación	111
Barile-Fabris y col.	4	17-48	NR	Vasculitis	1 E 3 Ci	Mejoría 2 muerte, 1 mejoría	112
Ferreira y col.	1	44	F	NO, SAP	E, A,En, IVIC,Pl	Mejoría	113
Muraro y col.	1	33	M	MT recurrente	E	Recuperación	114
Jacobi y col.	1	37	F	NO, MT recurrente	E,Ci,IVIC	Paraparesia	115
Bataller y col.	1	30	F		E,Ci	Mejoría	116

*Sólo abstract de artículos en idiomas diferentes al inglés y español. ?: no obtenido. NR: no reportado. NO: neuritis óptica. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. SAP: síndrome antifosfolípido. MT: mielitis transversa. E: esteroides. Pl: plasmaféresis. Ci: ciclofosfamida. H: hidroxiclороquina. In: inmuoabsorción. A: aspirina. Az: azatioprina. Ri: rizotomía. En: enoxiparina. IVIC: inmunoglobulinas intravenosas. IPT: intercambio plasmático terapéutico. W: warfarina. TCM: transplante de células madres. Ant: anticoagulación. Ref: referencia.

encontraron 46 casos reportados de MT en pacientes con LES. En el 60% de estos pacientes, la MT tuvo una presentación súbita (en las primeras 24 horas), mientras que en el 40% restante el déficit neurológico se completó entre un día y una semana. Los síntomas iniciales de la MT fueron pérdida de fuerza en miembros inferiores (70%), entumecimiento del área afectada (47%), fiebre (21%), retención aguda de orina (16%) y dolor abdominal o lumbar (30%). Los mismos autores encontraron que el déficit motor más frecuente fue la paraplejía (60%) y el nivel sensorial más afectado fue el cervical (44%), seguido del torácico alto (36%). Contrariamente, Kasitanon y col. (18), encontraron que en 6 pacientes con MT, en 5 hubo lesiones que involucraron la médula torácica y en uno la cervical. En esta serie 5 pacientes presentaron paraplejía, 1 cuadriplejía y todos tuvieron retención urinaria como manifestación clínica.

MIELITIS TRANSVERSA Y SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO

Hasta un 48% de los pacientes con SS puede presentar complicaciones en el sistema nervioso central (SNC), pero la mielopatía es una condición muy rara que ocurre en alrededor del 1% de los casos (8, 19). La forma de presentación de la mielopatía en el SS incluye la mielitis transversa aguda (MTA) o subaguda, ya sea como manifestación inicial o durante el curso de la enfermedad, mielopatía crónica progresiva, síndromes de remisión y recaídas del cordón medular y el síndrome de Brown-Sequard (20). Los síntomas de MTA se desarrollan abruptamente con dolor severo en el cuello y zona interescapular, seguido de déficit sensorial y motor por debajo del nivel torácico de la lesión. Esta forma de mielopatía tiene una alta mortalidad. Las formas subagudas y crónicas usualmente se desarrollan

TABLA II
MIELITIS TRANSVERSA ASOCIADA A EL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: CASOS REPORTADOS

Autor	Edad	Género	Tipo de MT	Anormalidades asociadas	Tratamiento	Evolución	Ref.
Alexander y col.*	50	NR	MA	Vaculitis, NO	Esteroides	Pobre	117
Rutan y col.*	35	F	MA	CBP	Esteroides	Muerte	26
Konttinen y col.*	54	F	MA	No	Esteroides, Pl	Recuperación	30
Moll y col.	76	F	NR	Polineuropatía	NR	NR	118
Lyu y col.*	72	F	recurrente	Lesiones purpúricas	Esteroides	Muerte	60
Ohtsuka y col.*	9	F	MA	No	Esteroides	Mejoría	119
Harada y col.*	51	F	MA	NO	Esteroides	Pobre	120
Linadarki y col.	44	F	MP	CBP	Ninguno	Desconocido	27
Kaneko y col.*	46	F	MA	NP	Esteroides	Mejoría	121
Jabbari y Salardini*	53 36	M F	MA MA	NO No	Esteroides Baclofen	Pobre Pobre	122
Wright y col.*	41	M	MA	NO	Esteroides, Cl.	Mejoría	55
Manabe y col.*	70	F	MA	No	Esteroides	Mejoría	23
Wakatsuki y col.	53	F	MA	CBP, Linfoma	Esteroides	Mejoría	28
Yanagihara y col.**	72	M	MA	Polineuropatía	No obtenido	No obtenido	24
Hermisson y col.	65	F	recurrente	No	Esteroides, Az.	Mejoría	123
Hawley y Hendricks	67	F	MA luego MCP	No	Esteroids, Ci, Az	Mejoría	124
Arai y col.**	62	M	MSA	No	Esteroides	Recuperación	25
Anantharaju y col.	72	F	MA	CBP	Esteroides	Mejoría	29
Vicent y col.	36 55 NR	F F F	MA MA MA	NO No No	Esteroides, Ci,Az Esteroides,Ci,Az Esteroides,Ci,Az	Recuperación Recuperación Recuperación	19
Fushimi y col.**	55	F	MSA	Diabetes	Esteroides	Mejoría	125
Tristano y col.	23	F	MA	NO, Polineuropatía	Esteroides,Ci,Az	No cambio	22
Arabshashi y col.	11	F	MA	NO	Esteroides,Ci,PL	Mejoría	21
Quartuccio y col.	65	F	MA	No	Esteroides,Ci	Mejoría	61

*Casos reportados por Williams (8). **Solo abstract de artículos en japonés. MA: mielitis aguda. MP: mielitis progresiva. MSA: mielitis subaguda. NO: neuritis óptica. NP: neuropatía periférica. CBP: cirrosis biliar primaria. Pl: plasmáféresis. Az: azatioprina. Ci: ciclofosfamida. Cl: cloranfenicol. NR: no reportado. Ref: referencia.

con síntomas sensoriales, incontinencia y dificultad para caminar que puede progresar a paraplejia espástica, forma generalmente asociada a neuropatía óptica (8, 20, 21). Se ha reportado la presencia de neuropatía óptica en pacientes con SS y MT (8, 21) (Tabla II). En un reporte previo (22), el examen oftalmológico del paciente mostró una posible neuropatía óptica, en ausencia de manifestaciones clínicas. En muchos de los casos publicados los pacientes presentaron algunos de los síntomas del síndrome seco (xerostomía y xeroftalmía), sin embargo, hubo casos donde no se presentaron estos síntomas (20-25). Es por lo tanto importante que todos los pacientes que presenten MT deban ser examinados cuidadosamente con la consideración de la posible presencia del SS. Adicionalmente se han publicado casos de MT asociados a SS combinado con cirrosis biliar primaria (CBP) (26-29).

El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce la MT en pacientes con SS es desconocido, aunque se ha sugerido que la isquemia debida a vasculitis pueda ser importante (25, 30). Este mecanismo puede estar involucrado principalmente en los casos donde el nivel de la mielopatía está entre T3 y T8, consistente con la región más vulnerable a la isquemia. Biopsias obtenidas de nervios periféricos de pacientes con síntomas del sistema nervioso periférico han mostrado vasculitis o infiltración de células mononucleares (31, 32). Por otro lado, ha sido señalado que hasta un 50% de los pacientes con SS presenta anticuerpos específicos contra moléculas en estructuras del SNC (33). Aunque el antígeno específico no ha sido identificado, existe una fuerte correlación entre la presencia de estos autoanticuerpos y los síntomas neurológicos. Finalmente, otros autoanticuerpos involucrados en la patogénesis de la afección del SNC en pacientes con SS, son los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-neuronal (34-36).

Recientemente, Hummers y col. (9), mostraron una serie de casos de pacientes con MT recurrente asociados con la presencia de anticuerpos anti-Ro. Ellos sugirieron que estos anticuerpos podrían tener un valor predictivo de recurrencia, cuando se presentan durante el primer episodio de MT y que los pacientes con MT idiopática podrían tener una expresión incompleta de una enfermedad del tejido conectivo, pudiendo responder de una manera adecuada a la terapia inmunosupresora usualmente utilizada en esos casos.

MIELITIS TRANSVERSA Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS (aAP) O SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO (SAPP)

A diferencia de lo visto en pacientes con LES y SS, la MT es un fenómeno raro en pacientes con SAPP (0,4%) con solo pocos casos reportados en la literatura (Tabla III) (37). El SAPP es una enfermedad autoinmune no inflamatoria donde el proceso patológico subyacente es la trombosis. Las manifestaciones neurológicas son variadas e incluyen accidentes cerebrovasculares isquémicos, trombosis de senos venosos, isquemia ocular, demencia, corea, ataxia cerebelar, convulsiones y MT (38-41). Sin embargo, se han informado casos de MT recurrente asociadas a SAPP y aAP (42-44).

Aunque los mecanismos fisiopatológicos causantes de la MT en el SAPP y en la asociada a los aAP no ha sido dilucidados, se han invocado los cambios vasculares y la necrosis isquémica debidas a vasculitis mediada por complejos inmunes o los infartos y hemorragias resultantes de la trombosis vascular como factores etiológicos (45). Por otro lado, al igual que con el SAP secundario, se ha implicado la interacción directa entre los aAP y los fosfolípidos espinales como posible causantes de la MT (41, 45, 46). En concordancia con esto, se ha seña-

TABLA III
MIELITIS TRANSVERSA ASOCIADA AL SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO PRIMARIO (SAPP)
O ASOCIADA A ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDICOS: CASOS REPORTADOS

Autor	Síntomas iniciales	Edad	Género	Tipo de MT	Tratamiento	Evolución	Ref.
Lee y col.	Debilidad, parestesia	32	M	Monofásica	E, aspirina, warfarina	Mejoría	65
Ruiz-Arguelles y col.	Hipo	32	F	Monofásica	E, heparina, Pl	Mejoría	66
Shaharao y col.	Fiebre, debilidad retención urinaria	6	M	Recurrente	E, IVIG warfarina	Mejoría	42
Nomura y col.*	Paraplejía, anestesia debajo del nivel T10	14	M	Monofásica	Pl	No conocido	126
Takamura y col.*	Debilidad, parestesia extremidad superior	32	F	Monofásica	E	Mejoría	127
Sebastián de la Cruz y col.	Síndrome de arteria espinal anterior Paraplejía flácida	39	F	Monofásica	No reportado	Mejoría	128
Arkuch y col.	Amaurosis, paraparesia Nivel sensorial D-10	69	F	Monofásica NO bilateral	Anticoagulación, E	No cambio	129
Matsushita y col.*	Debilidad, hipoestesia	83	M	Monofásica	E	Mejoría	130
Kim y col.	Debilidad, anestesia debajo del tórax	35	M	Recurrente	E E	Mejoría	43
Campi y col.	Dolor lumbar, debilidad entumecimiento	24	F	Recurrente	E	Mejoría	44
	Paraparesia, anestesia paresia brazo izquierdo	11	F	Recurrente	E Inmunosupresores	Mejoría	
	Paraparesia, retención urinaria, nivel sensorial debajo T6-7	25	F	Recurrente	E	Mejoría	
Sherer y col.	Debilidad, retención urinaria, constipación dolor lumbar	59	F	Monofásica	E,Ci Anticoagulación	Mejoría	131
	Debilidad, incontinencia urinaria	65	F	Monofásica	E,Ci Anticoagulación	Mejoría	
	Parálisis flácida, nivel sensorial debajo T4 retención urinaria	19	M	Monofásica	E,Ci Anticoagulación	No cambio	
	Retención urinaria nivel sensorial debajo T4, plejia pierna izquierda	74	F	Monofásica	E	No cambio	
Sugie y col.*	Paraplejia, nivel sensorial debajo T4	69	F	Monofásica	E	No cambio	132
Carter y col.	Retención urinaria, fiebre edema pantorrilla	42	M	Monofásica	Anticoagulación E,Ci	Recupera- ción	133

*Artículos en japonés. Ref. referencia. E: esteroides. Ci: ciclofosfamida. Pl: plasmaféresis. IVIC: inmunoglobulinas intravenosas.

lado mejoría de los síntomas neurológicos con el tratamiento del SAPP (47, 48). Los anticuerpos anticardiolipina pueden interferir con la liberación endotelial de prostaciclina o con la activación de cofactores de la hemostasis, tales como la proteína C o la proteína S. Además, estos autoanticuerpos pueden interferir con la activación de la trombina y con los fosfolípidos de la membrana de las plaquetas, con la liberación del activador del plasminógeno endotelial, y con la activación de la precaliereína a caliceína (49).

En un estudio donde se asoció la enfermedad neurológica con anticuerpos antifosfolípidos, Levin y col. (39), reportaron infartos cerebrales en la circulación anterior y posterior debido a estenosis de arterias de gran calibre. El material patológico mostró trombos sin vasculitis en arterias de mediano y gran tamaño. El pronóstico de estos pacientes se desconoce en vista de los pocos casos existentes y la ausencia de un tratamiento estandarizado.

MIELOPATÍA TRANSVERSA Y ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO (EMTC)

Aunque el compromiso neurológico en pacientes con EMTC ocurre en el 10% de los pacientes, la mielopatía transversa es una complicación rara, con sólo 8 casos publicados (Tabla IV). Los mecanismos fisiopatológicos son desconocidos pero se ha involucrado a la vasculitis de las arterias aracnoides pequeñas del cordón espinal y a la trombosis arterial con microinfartos del cordón espinal, debido a vasculitis necrotizante o a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos circulantes (50). El pronóstico pareciera ser mejor que en el caso de pacientes con LES, con una recuperación de más del 70% de los pacientes tratados (50).

DIAGNÓSTICO

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el estudio recomendado para el diagnóstico de MT. Los estudios muestran anomalías de la señal, usualmente hiperintensidad en T2, focal o extensa, con realce por el gadolinio, y algunas veces edema del cordón espinal (51, 52); a pesar de la alta sensibilidad de la RMN, alrededor de un 40% de las MT agudas no son demostradas por este método (52, 53). Así, Mok y col. (11), observaron anomalías de la señal en T2, solamente en el 56% de sus pacientes. De los 15 pacientes con MT y LES reportados por D´Cruz y col. (13), a 14 pacientes se les realizó la RMN al inicio de sus síntomas y de estos, 13 tuvieron estudios anormales. No existen imágenes específicas en la RMN según la etiología de la MT, sin embargo, múltiples pequeñas lesiones son más sugerentes de LES o esclerosis múltiple, mientras que lesiones extensas y anomalías en múltiples niveles reflejan vasculitis (52). En pacientes con LES se ha observado aumento de la captación del contraste en aquellos con síntomas agudos (15, 54). Varios autores han señalado que la RMN muestra lesiones en el cordón espinal en pacientes con SS (20, 22, 25, 55). Por otro lado, ha sido mostrado que la tomografía con emisión de positrones usando fluorodexoglucosa F-18 marcado podría ser otro método para detectar lesiones del SNC asociadas con enfermedades del colágeno (56). Finalmente, el análisis del LCR puede demostrar inflamación del cordón espinal a través de la presencia de pleocitosis o valores elevados de IgG (3). En su revisión de la literatura sobre MT en LES, Allievi y col. (7), encontraron que en el LCR los más característicos fue la elevación de las proteínas (80%), la hipoglucoorraquia (92%), el aumento de los leucocitos (61%) y la elevación de los eritrocitos (30%).

TABLA IV
MIELOPATÍA TRANSVERSA ASOCIADA A ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONECTIVO:
CASOS REPORTADOS

Autor	Duración de la enfermedad (años)	Edad	Género	Tratamiento	Evolución	Ref.
Bhinder y col.	1	70	F	Inmunoglobulinas Esteroides Azatriopina	Mejoría	134
Weatherby y col.	2	46	M	Esteroides Azatriopina	No cambio	50
Mok y col.*	2	46	F	Esteroides Azatriopina Anticoagulación	Mejoría	135
Flechtner y col.*	5	19	F	Esteroides Azatriopina Plasmaféresis	Mejoría	136
Obara y col.*	No conocido	42	F	Esteroides Azatriopina	Mejoría	137
Yamaguchi y col.*	No conocido	53	F	Esteroides	Mejoría	138
Pedersen y col.*	2	16	F	Esteroides Azatriopina	Recuperación	139
Weiss y col.*	1	24	F	Esteroides Azatriopina	No cambio	140

* Casos reportados por Wetherby (50).

TRATAMIENTO

No existe acuerdo con respecto al tratamiento de estos pacientes; sin embargo, los diferentes autores han enfatizado el hecho que un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo, mejoran el pronóstico. Con respecto al tratamiento de los pacientes con MT y LES, los resultados son aún más contradictorios. En el trabajo publicado por Kovacs y col. (4), el 50% de los pacientes se recuperó completamente, el 29% parcialmente y el 21% no mejoró o empeoró. Sin embargo, en los 14 pacientes propios del autor, la evolución no fue satisfactoria. Aparentemente, en esos pacientes el mejor tratamiento fue la metilprednisolona por vía intravenosa (iv) seguido de ciclofosfamida (iv). Similares resultados fueron reporta-

dos por Barile y Lavallo (57). Sus pacientes recibieron 1,5 a 1,8 g de ciclofosfamida y 3 a 6 g de metilprednisolona (iv) durante la fase aguda, seguido de prednisona oral o ciclofosfamida en bolos mensuales durante 3 a 12 meses. Este tratamiento resultó en recuperación parcial a completa en 6 de 7 pacientes estudiados. Con semejantes esquemas de tratamiento, Allievi y col. (7), encontraron una mortalidad del 29%, recuperación total en el 22%, recuperación parcial en el 9%, y ningún cambio en el cuadro clínico en el 40% de los casos. En nueve pacientes tratados con pulsos de metilprednisolona y/o ciclofosfamida Chan y Boey (16), encontraron una buena respuesta. Seis de los 9 pacientes presentaron mejoría de la función motora y lograron una ambulación independiente. Sin embargo, las anormali-

dades en la función de la vejiga persistieron a pesar de la recuperación motora. Todos los pacientes señalados por D'Cruz y col. (13) recibieron glucocorticoides y 13 glucocorticoides más terapia con inmunosupresores, ciclofosfamida en 11, azatriopina en 7 y metotrexate en un paciente. En esta serie la azatriopina fue el tratamiento inicial en 3 pacientes y el metotrexate en uno. Con este esquema de tratamiento 3 pacientes se recuperaron completamente, 6 tuvieron una mejoría sin déficit, 5 una mejoría con algún tipo de déficit, y uno murió un año más tarde. Finalmente, Mok y col. (11) observaron buena respuesta con la combinación de glucocorticoides y agentes citotóxicos. En contraste a estos reportes, hay varios casos publicados (4, 58, 59), incluido un caso personal (12), donde la evolución de estos pacientes no fue favorable con ninguno de estos esquemas de tratamiento.

Para los casos de MT y SS se ha observado una respuesta adecuada tanto a los glucocorticoides (en forma oral o mediante pulsos i.v.), como único tratamiento, o asociado a ciclofosfamida o cloranbucil en los casos resistentes a los esteroides (8, 22, 25, 29, 60). Otras drogas como la ciclosporina, la azatioprina y posiblemente el metotrexate, pueden ser considerados al igual que la plasmaféresis y la inmunoglobulinas, en casos en los cuales los síntomas empeoren (20). En un caso personal, la paciente no respondió al tratamiento combinado de esteroides, plasmaféresis, azatioprina y ciclofosfamida i.v. (22). Sin embargo, pensamos que la administración de la ciclofosfamida fue tardía. Recientemente Quartuccio y col. (61), mostraron un caso en el cual obtuvieron mejores resultados con ciclofosfamida oral en comparación a ciclofosfamida i.v. Aunque existen controversias respecto al mejor esquema terapéutico en estos pacientes, hay consenso en cuanto a que el tratamiento temprano y agresivo de éstos, puede ser crucial para una respuesta favorable (4),

sumado además al hecho de que el grado de actividad de la enfermedad pudiera no estar relacionado con la evolución del paciente (4). En un estudio de 7 casos con esta asociación, Harisdangkul y col. (62) encontraron que el retardo en el tratamiento empeoraba el pronóstico. Solamente los pacientes que recibieron altas dosis de esteroides durante la primera semana (2 de 7 casos) se recuperaron sin secuelas. Por otro lado, la posible utilidad de la plasmaféresis en pacientes con MT y LES y de la anticoagulación en los pacientes con MT y aAP positivos, ya sea aislados, asociados al LES o en el contexto del SAP, no ha sido estudiada. Recientemente ha sido publicado un caso tratado exitosamente con neuritis óptica bilateral y MT resistente a otros tratamientos con transplante de células madres y otro caso que se recuperó completamente con intercambio plasmático terapéutico (63, 64).

Aunque el objetivo principal del tratamiento en los pacientes con SAAP es la eliminación de los aAP para prevenir las trombosis, no está claro cual es el tratamiento de los pacientes complicados con MT. Se propone un tratamiento similar al utilizado en los pacientes con LES asociados o no a SAP secundario, con altas dosis de glucocorticoides combinado con ciclofosfamida y/o plasmaféresis. Por otro lado, basándose en la posibilidad de que los aAP tengan un papel directo en la patogénesis de la MT, y tomando en cuenta los casos encontrados en la literatura con respuesta favorable a la anticoagulación y/o aspirina, es lógico considerar el uso de estos medicamentos en pacientes con MT y SAP (42, 65, 66). Sin embargo, el beneficio de estos medicamentos en estos casos queda aún por ser dilucidado. De los casos reportados (Tabla III), 6 pacientes recibieron esteroides combinados con anticoagulación. Cinco pacientes mejoraron y uno no tuvo respuesta, a pesar de haber recibido adicionalmente ciclofosfami-

da. De los 5 que mejoraron con la combinación, uno recibió plasmaféresis, uno inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y dos ciclofosfamida iv.

Debido a lo poco frecuente de la asociación, el tratamiento en pacientes con EMTC complicados con MT está menos establecido. Sin embargo, con base en los casos publicados pareciera que el tratamiento con altas dosis de esteroides combinado con azatioprina produce buenos resultados en estos pacientes (Tabla IV).

CONCLUSIONES

La MT es un proceso inflamatorio que afecta un área restringida del cordón espinal, y es todavía considerada como un evento raro, principalmente aquella asociada a enfermedades reumáticas autoinmunes. Sin embargo, existen una gran cantidad de reportes de casos en la literatura, donde la asociación más frecuente es con LES y SS. El diagnóstico de MT se basa en las manifestaciones clínicas y en la demostración del proceso inflamatorio del cordón espinal a través de la RMN o del examen del LCF. No existe actualmente un esquema de tratamiento estándar para la MT asociada a enfermedades reumáticas autoinmunes, pero hay un acuerdo general donde se enfatizan el hecho que un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo, mejoran el pronóstico.

REFERENCIAS

1. **The Transverse Myelitis Consortium Working Group.** *Neurology* 2002; 59:499-505.
2. **Kerr DA, Ayetey H.** Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:339-347.
3. **Krishnan C, Kaplin AI, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA.** Transverse Myelitis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Front Biosci* 2004; 9:1483-1499.
4. **Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ.** Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:120-124.
5. **Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E.** Acute transverse myelitis: Incidence and etiologic considerations. *Neurology* 1981; 31:966-971.
6. **Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV.** Antiphospholipid antibodies and the phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 patients. *Medicine* 1989; 30:947-950.
7. **Aillievi A, Tangari N, Ferro H, Camera A.** Transverse myelitis and systemic lupus erythematosus. A case report. *Medicina (B Aires)* 1991; 51(4):351-354.
8. **Williams CS, Butler E, Roman GC.** Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001; 58: 815-819.
9. **Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, Rosen A, Morris S, Mahoney JA, Kerr DA, Wigley FM.** Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004; 62:147-149.
10. **Lavalle C, Pizarro S, Drenkard C, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D.** Transverse myelitis: a manifestation of systemic lupus erythematosus strongly associated with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1990; 17:34-37.
11. **Mok CC, Lau CS, Chan YET, Wong RWS.** Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25:467-73.
12. **Tristano AG.** Acute transverse myelitis as part of the catastrophic antiphospholipid syndrome in a systemic lupus erythematosus patient. *Neurologia* 2004; 19(10): 774-775.
13. **D'Cruz DP, Mellor-Pita S, Joven B, Sanna G, Allanson J, Taylor J, Khamashta MA, Hughes GR.** Transverse myelitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus or lupus-like disease: good functional outcome and relevance of anti-

- phospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2004; 31(2):280-285.
14. **Huang TY, Sileo DR, Huang JT, Postel GC, Abaskaron M, Aaron JO.** MR imaging of acute transverse myelitis. *J Ky Med Assoc* 1999; 97(4):165-167.
 15. **Zenone T, Steineur MP, Sibille M, Durieu I, Vital Durand D.** Myelopathy revealing lupus. Two cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 2000; 21(12):1114-1120.
 16. **Chan KF, Boey ML.** Transverse myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus* 1996; 5:294-299.
 17. **Chang R, Quismorio FP Jr.** Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 1990; 33 Suppl 9:102.
 18. **Kasitanon N, Louthrenoo W, Piyasirisilp S, Sukitawu W, Wichainun R.** Neuropsychiatric manifestations in Thai patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20(3):179-185.
 19. **Vincent TL, Richardson MP, Mackworth-Young CG, Hawke SH, Venables PJ.** Sjögren's syndrome-associated myelopathy: Response to immunosuppressive treatment. *Am J Med* 2003; 114(2):145-148.
 20. **Rogers SJ, Williams CS, Román GC.** Myelopathy in Sjögren's syndrome. Role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004; 64:123-132.
 21. **Arabshahi B, Pollock AN, Sherry DD, Albert DA, Kreiger PA, Pessler F.** Devic disease in a child with primary Sjögren syndrome. *J Child Neurol*. 2006; 21(4):285-6.
 22. **Tristano AG.** A case of Sjögren's syndrome with acute transverse myelitis and polyneuropathy in a patient free of sicca symptoms. *Clin Rheumatol* 2006; 25(1):113-114.
 23. **Manabe Y, Sasaki H, Warita T, Hayashi T, Shiro Y, Sakai K, Kashiara K, Abe K.** Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy as the initial manifestation. *J Neurol Sci* 2000; 176:158-161.
 24. **Yanagihara C, Nakaji K, Nishimura Y.** A case of primary Sjögren's syndrome with acute transverse myelopathy and polyneuropathy as the initial manifestations. *Rinsho Shinkeigaku*. 2001; 41(1):50-55.
 25. **Arai C, Furutani R, Ushiyama M.** A case of Sjögren's syndrome with subacute transverse myelitis as the initial manifestation. *Rinsho Shinkeigaku* 2002; 42(7):613-618.
 26. **Rutan G, Martinez A, Fieschko J, Van Thiel D.** Primary biliary cirrhosis, Sjögren's syndrome, and transverse myelitis. *Gastroenterology* 1986; 90:206-210.
 27. **Linardaki G, Skopouli FN, Koufos C, Moutsopoulos HM.** Subclinical multisystemic autoimmunity presenting as a progressive myelopathy. *Lupus* 1997; 6:675-677.
 28. **Wakatsuki T, Miyata M, Shishido S, Suzuki T, Ohira H, Kokubun M, Sato Y, Yamamoto T, Kasukawa R.** Sjögren's syndrome with primary biliary cirrhosis, complicated by transverse myelitis and malignant lymphoma. *Intern Med* 2000; 39(3):260-265.
 29. **Anantharaju A, Baluch M, Van Thiel DH.** Transverse myelitis occurring in association with primary biliary cirrhosis and Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 2003; 48(4):830-833.
 30. **Konttinen Y, Kinnunen E, von Bonsdorff M, Lillqvist P, Immonen I, Bergroth V, Segerberg-Konttinen M, Friman C.** Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987; 30:339-344.
 31. **Alexander E.** Central nervous system disease in Sjögren's syndrome: new insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18(3):637-672.
 32. **Niemela RK, Hakala M.** Primary Sjögren's syndrome with severe central nervous system disease. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29(1):4-13.
 33. **Klein R, Richter C, Berg PA.** Antibodies against central nervous system tissue (anti-CNS) detected by ELISA and western blotting: marker antibodies for neuropsychiatric manifestations in connective tissue diseases. *Autoimmunity* 1991; 10:133-144.
 34. **Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE,**

- Patronas N, Harley JB, Reichlin M. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994; 44(5):899-908.
35. Rood MJ, Verschuuren JJ, van Duinen SG, Maat-Schieman ML, Hegeman-Kleinn IM, van Buchem MA, Breedveld FC, Huizinga TW. CNS involvement in primary Sjogren's syndrome: a case with a clue for the pathogenesis. *J Neurol* 2000; 247(1): 63-64.
36. Bakchine S, Duyckaerts C, Hassine L, Chaunu MP, Turell E, Wechsler B, Chain F. Central and peripheral neurologic lesions in primary Gougerot-Sjogren syndrome. Clinicopathological study of a case. *Rev Neurol (Paris)* 1991; 147(5):368-375.
37. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3):290-295.
38. Brey RL, Hart RG, Sherman DG, Tegeler CH. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40(8):1190-1196.
39. Levine SR, Deegan MJ, Futrell N, Welch KM. Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. *Neurology*. 1990; 40(8): 1181-1189.
40. Levine SR, Brey RL. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5:347-353.
41. Brey RL, Escalan A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998; 7(Suppl 2):S67-S74.
42. Shaharao V, Bartakke S, Muranjan MN, Bavdekar MS, Bavdekar SB, Udani1 VP. Recurrent acute transverse myelopathy: Association with antiphospholipid antibody síndrome Indian J Pediatr 2004; 71(6): 559-561.
43. Kim JH, Lee SI, Park SI, Yoo WH. Recurrent transverse myelitis in primary antiphospholipid syndrome –case report and literature review. *Rheumatol Int* 2004; 24(4):244-246.
44. Campi A, Filippi M, Comi G, Scotti G. Recurrent acute transverse myelopathy associated with anticardiolipin antibodies. *Am J Neuroradiol* 1998; 19:781-786.
45. Andrianakos AA, Duffy J, Suzuki M, Sharp JT. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. Report of three cases and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1975; 83(5):616-624.
46. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Koreczyn AD. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus* 1999; 8:127-133.
47. Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV. Clinical and serological features of the antiphospholipid syndrome (APS). *Br J Rheumatol* 1987; 26:19.
48. Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:486-489.
49. Bick RL, Baker WF. Antiphospholipid and thrombosis syndromes. *Semin Thromb Hemost* 1994; 20:3-15.
50. Weatherby SJ, Davies MB, Hawkins CP, Haq N, Dawes P. Transverse myelopathy, a rare complication of mixed connective tissue disease: comparison with SLE related transverse myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(4):532-533.
51. Huang TY, Sileo DR, Huang JT, Postel GC, Abaskaron M, Aaron JO. MR imaging of acute transverse myelitis. *J Ky Med Assoc* 1999; 97:165-167.
52. Scotti G, Gerevini S. Diagnosis and differential diagnosis of acute transverse myelopathy. The role of neuroradiological investigations and review of the literature. *Neurol Sci* 2001; 22 (Suppl 2):S69-73.
53. Pros A, Ciria M, Maymo J, Blanch J. Lupus myelitis: value of magnetic resonance. *Med Clin (Bare)* 1998; 110(4):159.
54. Rodríguez Núñez FM, González Freire M, Graña Gil J, Atanes Sandoval A. Evolución y respuesta al tratamiento de un caso de mielitis. *Rev Clin Esp* 2002; 202(6): 358-363.
55. Wright R, O'Duffy J, Rodríguez M. Improvement of myelopathy in Sjögren's syndrome with chlorambucil and prednisone therapy. *Neurology* 1999; 52:386-388.
56. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfeisch J, Brink I, Otto P, Nitzche

- EU, Moser E, Peter HH. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:377-385.
57. Barile L, Lavallo C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus -the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1992; 19:370-372.
58. de Macedo DD, de Mattos JP, Borges TM. Transverse myelopathy and systemic lupus erythematosus. Report of a case and review of the literature. *Arq Neuropsiquiatr* 1979; 37(1):76-84.
59. Kewalramani LS, Sallem S, Bertrand D. Myelopathy associated with systemic lupus erythematosus (erythema nodosum). *Paraplejia* 1979; 16:282-294.
60. Lyu R, Chen S, Tang L, Chen T. Acute transverse myelopathy and cutaneous vasculopathy in primary Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 1995; 35:359-362.
61. Quartuccio L, Ferraccioli GF, De Vita S. Transverse myelitis in primary Sjögren's syndrome: usefulness of oral low-dose cyclophosphamide rather than pulse therapy. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(5):409-410.
62. Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH. Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. *J Neurol* 1995; 242:326-331.
63. Yucesan C, Arslan O, Arat M, Yucemen N, Ayyildiz E, Ilhan O, Mutluer N. Therapeutic plasma exchange in the treatment of neuroimmunologic disorders: Review of 50 cases. *Transfus Apher Sci* 2007; 36(1): 103-107.
64. Trysberg E, Lindgren I, Tarkowski A. Autologous stem cell transplantation in a case of treatment resistant central nervous system lupus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(3): 236-238.
65. Lee DM, Jeon HS, Yoo WH. Transverse myelitis in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Yonsei Med J* 2003; 44(2):323-327.
66. Ruiz-Argüelles GJ, Guzman-Ramos J, Flores-Flores J, Garay-Martinez J. Refractory hiccup heralding transverse myelitis in the primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1998; 7(1):49-50.
67. D'Amico A, Francia A, Paoletta P, D'Amelio R. Transverse myelopathy caused by systemic lupus erythematosus (LES). *Riv Neurol* 1979; 49(5):367-373.
68. Orolin D, Travník K. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus. *Cesk Neurol Neurochir* 1980; 43(1):41-44.
69. Yokoyama Y, Kono T, Sano C. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus -report of a case with long-term follow-up (author's transl). *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1981; 70(8):1153-1158.
70. Chong Yew Hock, Cheong I. Transverse myelopathy and hyperphagia in systemic lupus erythematosus: a case report. *Med J Malaysia*. 1985; 40(4):333-334.
71. Tamaoka A, Murayama S, Sonoh M, Matsumura K, Sakuta M. Two cases of retrobulbar neuritis and transverse myelopathy as the initial symptoms suggestive of systemic lupus erythematosus (SLE) -case report and review of literature. *Rinsho Shinkeigaku* 1986; 26(5):483-489.
72. Yamamoto M. Recurrent transverse myelitis associated with collagen disease. *J Neurol* 1986; 233(3):185-187.
73. Linssen WH, Fiselier TJ, Gabreels FJ, Wevers RA, Cuppen MP, Rotteveel JJ. Acute transverse myelopathy as the initial manifestation of probable systemic lupus erythematosus in a child. *Neuropediatrics* 1988; 19(4):212-215.
74. Shimamoto Y, Shimamoto H, Nakamura H. Transverse myelopathy and Gottron's sign associated with systemic lupus erythematosus in an elderly woman -a case report. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1988; 25(3):309-15.
75. Waga S, Nukii K, Sugimoto K, Tanaka H, Furukawa H, Sashinami T. Myelopathy, ascites and pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Jpn* 1989; 31(1):78-84.

76. Alekberova ZS, Folomeeva OM. Acute transverse myelitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ter Arkh* 1991; 63(4):110-113.
77. Moriwaka F, Tashiro K, Fukazawa T, Akino M, Yasuda I, Sagawa A, Hida K. A case of systemic lupus erythematosus –its clinical and MRI resemblance to multiple sclerosis. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990; 44(3):601-605.
78. Ito H, Nagasato K, Nakamura T, Tsujihata M, Nagataki S. Transverse myelopathy in a patient with systemic lupus erythematosus associated with positive anticardiolipin antibody –a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 1992; 32(6): 639-641.
79. Mavrikakis ME, Antoniadis LG, Germanides JB, Sotou D, Rassidakis A. Organic brain syndrome with psychosis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in an elderly woman. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(1):117-119.
80. Provenzale J, Bouldin TW. Lupus-related myelopathy: report of three cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(9):830-835.
81. Karmochkine M, Bironne P, Gherardi R, Jarrousse B, Glowinski J, Guillevin L. Peripheral neuropathy with epineural vasculitis and transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris)* 1993; 144(2):145-147.
82. Klaiman MD, Miller SD. Transverse myelitis complicating systemic lupus erythematosus: treatment including hydroxychloroquine. Case report. *Am J Phys Med Rehabil* 1993; 72(3):158-161.
83. Provenzale JM, Barboriak DP, Gaensler EH, Robertson RL, Mercer B. Lupus-related myelitis: serial MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15(10):1911-1917.
84. Lopez Dupla M, Khamashta MA, Sanchez AD, Ingles FP, Uriol PL, Aguado AG. Transverse myelitis as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: a case report. *Lupus* 1995; 4(3):239-242.
85. Taniguchi Y, Yorioka N, Okushin S, Oda H, Usui K, Yamakido M. Usefulness of immunoadsorption therapy for systemic lupus erythematosus associated with transverse myelitis. A case report. *Int J Artif Organs* 1995; 18(12):799-801.
86. Espinosa-Rosales F, Berron-Perez R, Onuma-Takane E, Ortega-Martell JA. Transversal myelitis as initial manifestation of secondary antiphospholipid syndrome. Report of a case. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995; 23(5):248-250.
87. Danieli G, Gabrielli A, Montroni M, Candela M, Pomponio G, Danieli MG, Fraticelli P, Carratelli R. Neuro-SLE. Models of its clinical expresión. *Recenti Prog Med* 1996; 87(10):471-475.
88. Osawa H, Yamabe H, Kaizuka M, Tamura N, Tsunoda S, Shirato KI, Okumura K. Systemic lupus erythematosus associated with transverse myelitis and parkinsonian symptoms. *Lupus* 1997; 6(7):613-615.
89. Reiff A, Miller J, Shaham B, Bernstein B, Szer IS. Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1997; 24(12):2461-1465.
90. Blanch J, Pros A, Marquez MA, Campillo MA, Marti N, Benito P. Favorable response to corticoid therapy in a patient with transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. *An Med Interna* 1997; 14(12):630-632.
91. Habr F, Wu B. Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: a case of rapid diagnosis and complete recovery. *Conn Med* 1998; 62(7):387-390.
92. Inslicht DV, Stein AB, Pomerantz F, Ragnarsson KT. Three women with lupus transverse myelitis: case reports and differential diagnosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79(4):456-459.
93. Margaux J, Hayem G, Meyer O, Kahn MF. Systemic lupus erythematosus with optical neuromyelitis (Devic's syndrome). A case with a 35-year follow-up. *Rev Rhum Engl Ed* 1999; 66(2):102-105.
94. al-Mayouf SM, Bahabri S. Spinal cord involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: case report and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 505-508.
95. Romero Ganuza FJ, Sebastian de la Cruz F, La Banda Brusi F, Mazaira Alvarez J.

- Acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Esp* 1999; 199(4): 218-221.
96. Bonnet F, Mercie P, Morlat P, Hocke C, Vergnes C, Ellie E, Viallard JF, Faure I, Pellegrin JL, Beylot J, Leng B. Devic's neuromyelitis optica during pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999; 8(3):244-247.
 97. Min JK, Byun JY, Lee SH, Hong YS, Park SH, Cho CS, Kim HY. Urinary bladder involvement in patients with systemic lupus erythematosus: with review of the literature. *Korean J Intern Med* 2000; 15(1):42-50.
 98. Neumann-Andersen G, Lindgren S. Involvement of the entire spinal cord and medulla oblongata in acute catastrophic-onset transverse myelitis in SLE. *Clin Rheumatol* 2000; 19(2):156-160.
 99. Seitz PA, Alfery DD, Robinette C. Acute transverse myelopathy after posterior cervical decompressive laminectomy and fusion. *Anesth Analg* 2001; 92(5):1254-1256.
 100. Mouti O, Harmouch H, El Alaoui Faris M, Birouk N, Kabbaj S, Aidi S, Jiddane M, Maazouzi W, Chkili T. Acute meningo-myelitis and polyradiculoneuritis disclosing systemic lupus erythematosus. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158(1):81-83.
 101. Kimura KY, Seino Y, Hirayama Y, Aramaki T, Yamaguchi H, Amano H, Takano T. Systemic lupus erythematosus related transverse myelitis presenting longitudinal involvement of the spinal cord. *Intern Med* 2002; 41(2):156-160.
 102. Yang TF, Lee SS, Lin PH, Chen H, Chan RC. Effect of selective posterior rhizotomy on transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81(6):467-468.
 103. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2004; 23(5):395-399.
 104. Krishnan AV, Halmağyi GM. Acute transverse myelitis in SLE. *Neurology.* 2004; 62(11):2087.
 105. Kato S, Ito Y, Nishino Y, Ban Y, Deguchi T. Augmentation ileocystoplasty in neurogenic bladder due to transverse myelitis in a woman with systemic lupus erythematosus. *Hinyokika Kiyo* 2005; 51(10): 677-680.
 106. Drake WP, Byrd VM, Olsen NJ. Reactivation of systemic lupus erythematosus after initiation of highly active antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2003; 9(3): 176-180.
 107. Campos LM, Kiss MH, D'Amico EA, Silva CA. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in 57 children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12(11):820-826.
 108. Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohno N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki H. Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2005; 15(2):130-3.
 109. Yago T, Tateishi M, Ichikawa N, Furuya T, Sakurai T, Nakajima H, Hara M, Kamatani N. A case of systemic lupus erythematosus presenting transverse myelitis after an episode of meningitis. *Mod Rheumatol* 2005; 15(5):367-370.
 110. dos Santos VM, Correia Garcia E, Leao Rabelo F, Menezes Haase Lobo GE, Santos Damasceno MA. Transverse myelitis and chronic urticaria in systemic lupus erythematosus. Case report. *Rev Med Chil* 2005; 133(2):209-213.
 111. Hagiwara N, Toyoda K, Uwatoko T, Yasumori K, Ibayashi S, Okada Y. Successful high dose glucocorticoid treatment for subacute neuromyelitis optica with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2005; 44(9):998-1001.
 112. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, Fuentes de la Mata J, Clark P, Vargas F, Alocer-Varela J. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(4):620-625.

113. Ferreira S, Marques P, Carneiro E, D'Cruz D, Gama G. Devic's syndrome in systemic lupus erythematosus and probable antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(5):693-695.
114. Muraro PA, Nikolov NP, Butman JA, Abati A, Gea-Banacloche J, Gress R, Lipsky P, Illei G, Pavletic S. Granulocytic invasion of the central nervous system after hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Haematologica*. 2006; 91(6 Suppl):ECR21.
115. Jacobi C, Stingele K, Kretz R, Hartmann M, Storch-Hagenlocher B, Breitbart A, Wildemann B. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006; 15(2):107-109.
116. Bataller-Peñafiel E, Alcobendas-Maestro M, Flores-Torres I, Escalariín-De Ruz A. Mielitis transversa asociada a lupus eritematoso sistémico. *Rev Neurol* 2007; 45: 573-575.
117. Alexander G, Provost T, Stevens M, Alexander E. Sjögren's syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; 31:1391-1396.
118. Moll JW, Markusse HM, Pijnenburg JJ, Vecht CJ, Henzen-Logmans SC. Anti-neuronal antibodies in patients with neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1993; 43(12):2574-2581.
119. Ohtsuka T, Saito Y, Hasegawa M, Tatsuno M, Takita S, Arita M, Okuyama K. Central nervous system disease in a child with primary Sjögren's syndrome. *J Pediatr* 1995; 127:961-963.
120. Harada T, Ohashi T, Miyagishi R, Fukuda H, Yoshida K, Tagawa Y, Matsuda H. Optic neuropathy and acute transverse myelopathy in primary Sjögren's syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39:162-165.
121. Kaneko Y, Suwa A, Nakajima A, Ishii A, Auki M, Tsutsumino M, Yamada T, Goto M, Uehara T, Tanaka K, Inada S. A case of primary Sjögren's syndrome accompanied by transverse myelitis. *Ryumachi* 1998; 38:600-604.
122. Jabbari B, Salardini A. Painful tonic/dystonic spasms in Sjögren's syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:860-864.
123. Hermisson M, Klein R, Schmidt F, Weller M, Kuker W. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand*. 2002; 105(6):450-453.
124. Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjögren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol* 2002; 59(5):875.
125. Fushimi S, Nagano I, Deguchi K, Nagotani S, Murakami T, Shoji M, Abe K. A case of subacute myelitis associated with primary Sjögren syndrome showing no MRI abnormality and diagnosed by somatosensory evoked potentials. *No To Shinkei*. 2004; 56(12):1029-1034.
126. Nomura Y, Takatsu R, Fujisawa K, Kamo T, Sugihara H. A case of transverse myelitis caused by primary antiphospholipid antibody syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39(9):976-978.
127. Takamura Y, Morimoto S, Tanooka A, Yoshikawa J. Transverse myelitis in a patient with primary antiphospholipid syndrome –a case report. *No To Shinkei* 1996; 48(9):851-855.
128. Sebastian de la Cruz F, Romero Ganuza FJ, la Banda Brusi F, Arzoz Lezaun T. Acute transverse myelitis and primary antiphospholipid syndrome. *Med Clin (Barc)* 1992; 99(9):342-344.
129. Arkuch Saade ME, Aladro Benito Y, Suarez Ortega S, Borges Trujillo R. Bilateral optic neuritis and transverse myelitis associated with anticardiolipin antibodies. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102(11):436.
130. Matsushita T, Kanda F, Yamada H, Chihara K. Recurrent acute transverse myelopathy: an 83-year-old man with antiphospholipid syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(11):987-991.
131. Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, Levy Y, Livneh A, Ohry A, Langevitz P. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies –the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol* 2002; 21(3):207-210.

132. **Sugie M, Yanagimoto S, Kikui S, Sugie K, Suzumura A, Takayanagi T.** A case of acute transverse myelopathy and bilateral optic neuritis associated with anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Rinsho Shinkeigaku* 1999; 39(9): 961-966.
133. **Carter D, Olchovsky D, Yonath H, Langevitz P, Ezra D.** Simultaneous deep vein thrombosis and transverse myelitis with negative serology as a first sign of antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006; 25(5):756-758.
134. **Bhinder S, Harbour K, Majithia V.** Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease –a case report and a review of literature. *Clin Rheumatol* 2007; 26(3):445-447.
135. **Mok CC, Lau CS.** Transverse myelopathy complicating mixed connective tissue disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1995; 97: 259-260.
136. **Flehtner KM, Baum K.** Mixed connective tissue disease: recurrent episodes of optic myelopathy and transverse myelopathy. Successful treatment with plasmapheresis. *J Neurol Sci* 1994; 126:146-148.
137. **Obara K, Tanaka K.** A case of mixed connective tissue disease associated with transverse myelitis responding to pulse steroid therapy. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31:1197-1201.
138. **Yamaguchi Y, Yoshimura T, Hosokawa S, Goto I.** A case of mixed connective tissue disease with subacute transverse myelopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 1991; 31:1099-1102.
139. **Pedersen C, Bonen H, Boesen F.** Transverse myelitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1987; 6:290-292.
140. **Weiss TD, Nelson JS, Woolsey RM, Zuckner J, Baldassare AR.** Transverse myelitis in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1978; 21:982-985.