

Uso de Metotrexato en Neurolupus Pediátrico Refractario. Alternativa de Tratamiento. Revisión de la Literatura

ENRIQUE FAUGIER F.,¹ PAOLA BERNARDETT LARA H.²

Use of Methotrexate in Pediatric Refractory Neurolupus. Alternative Treatment. Literature Review

Summary

The neuropsychiatric get involved in systemic lupus erythematosus (SLE) is complex and is the major cause of morbidity and mortality. The incidence in children ranges from 20% to 95%.⁽¹⁾ The recognition and treatment remain a major diagnostic and therapeutic challenge. The activity for the treatment remains empirical and based on clinical experience. The choice of treatment depends on an accurate diagnosis and identification of the underlying pathogenic mechanism. Symptomatic treatments, immunosuppressive and anti-coagulants are the main therapeutic strategies. You have searched other therapeutic measures in patients with severe disease refractory to standard therapy or the use of cyclophosphamide, immunoglobulin, rituximab, methotrexate + intrathecal dexamethasone, among others.⁽²⁾ We report one patient with neurolupus (NLES), refractory methylprednisolone and treatment with cyclophosphamide, continuing neurological activity is applied intrathecal MTX 10 mg + dexamethasone 10 mg intrathecal, in a total of 4 doses, finding satisfactory improvement, and controlling activity.

Keywords: Neuropsychiatric, NLES, immunosuppressive, anticoagulants.

Resumen

El involucro neuropsiquiátrico en el lupus eritematoso sistémico (LES) es complejo y es causa importante de morbimortalidad. La incidencia en la edad pediátrica va de 20% al 95%.⁽¹⁾ Su reconocimiento y tratamiento siguen representando un importante reto diagnóstico y terapéutico. La actividad para el tratamiento sigue siendo empírica y basada en la experiencia clínica; la elección terapéutica depende de un diagnóstico preciso y la identificación del mecanismo patogénico subyacente. Los tratamientos asintomáticos, inmunosupresores y anticoagulantes representan las principales estrategias terapéuticas. Se han buscado otras medidas terapéuticas en pacientes con afección severa o refractarios al tratamiento habitual, como el uso de ciclofosfamida, inmunoglobulina, rituximab, metotrexato + dexametasona intratecal, entre otros.⁽²⁾ Presentamos el caso de un paciente con neurolupus (NLES), refractario al tratamiento con metilprednisolona y ciclofosfamida, continuando con actividad neurológica; se aplica MTX 10 mg intratecal + dexametasona 10 mg IT, en un total de 4 dosis, encontrando mejoría satisfactoria y control de la actividad.

Palabras clave: Neuropsiquiátrico, NLES, inmunosupresores, anticoagulantes.

No se contó con apoyo financiero de la institución para este caso clínico

¹Reumatólogo Pediatra, Prof. Adjunto de Reumatología Pediátrica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". ²Residente de Pediatría, Hospital Materno Infantil ISSEMyM

INTRODUCCIÓN

El LES es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida; el compromiso del sistema nervioso central (SNC) abarca un amplio espectro de enfermedades neurológicas y características psiquiátricas. Las manifestaciones clínicas van desde cefalea, psicosis, déficit cognitivo, hasta manifestaciones severas, como crisis convulsivas, mielitis transversa, evento cerebrovascular.⁽³⁾ La frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en Pediatría va de 20% al 95%, con gran variabilidad por falta de definiciones; el Colegio Americano de Reumatología (ACR), en base a las falencias de clasificación de NLES, realizó una descripción estandarizada de las manifestaciones neuropsiquiátricas, clasificándose en 19 síndromes, dando como resultado del comité en 1999 que la nomenclatura establecida podía ser usada para la clasificación de la enfermedad, y que con la definición de caso y terminología se había logrado que todos los investigadores en NLES hablaran en igualdad de términos, lo cual favorecería la investigación en el área.⁽⁴⁾

Varios mecanismos contribuyen con la etiopatogenia de la enfermedad del SNC en el LES, incluyendo producción de anticuerpos antifosfolípidos (aAF), microangiopatía, aterosclerosis prematura, producción local de citosina y la acción directa de los anticuerpos contra las células neuronales, que pueden conducir a disfunción neuronal y muerte.

La microangiopatía se atribuye a los depósitos de inmunocomplejos, así como se ha encontrado una activación del complemento, hallando cambios en la resonancia magnética, de atrofia que se relaciona con cambios cognitivos.

Cada vez es más claro que la integridad de la barrera hemato-encefálica es muy importante en la fisiopatología de NLES. Los procesos que conducen a la disfunción cerebral se cree que es por la interacción de células endoteliales, glóbulos blancos anormales, proteínas, que atraviesan dicha barrera, pasando al sistema nervioso central (SNC). El daño endotelial puede estar provocado por la estimulación de células proinflamatorias o autoanticuerpos, que regulan la expresión de adhesión de las proteínas a la superficie endotelial facilitando la entrada de linfocitos al SNC; se ha encontrado elevación en suero de los niveles de ICAM 1 en pacientes con actividad de NLES, normalizándose al controlar la enfermedad. Los anticuerpos antifosfolípidos forman una parte importante dentro de la fisiopatología de la enfermedad, al igual que han sido

los más estudiados, principalmente en los pacientes con antecedentes de trombosis a nivel cerebral con LES; sin embargo, no hay una sola etiología causante de NLES.

A la fecha el manejo de NLES es empírico, basado en series de casos, evidencia clínica y opiniones expertas. Los tratamientos descritos se basan principalmente en el uso de esteroides, inmunosupresores y anticoagulantes. Se ha tratado de usar otras alternativas, las cuales han tenido éxito en los pacientes; sin embargo, no han sido extensamente estudiadas ni aplicadas, como lo es el uso de metotrexato (MTX) intratecal en combinación con dexametasona; éste ha sido usado principalmente en pacientes refractarios al tratamiento convencional con inmunosupresores y esteroides sistémicos (Cuadro 1), encontrando mejoría significativa de los síntomas neuropsiquiátricos, la mayoría de estos síntomas severos.⁽³⁾

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, de 12 años de edad, con diagnóstico de LES en base a los criterios de la ACR con: 1) alteraciones hematológicas (leucopenia y linfopenia en más de dos determinaciones), 2) artritis no erosiva, 3) ANA patrón homogéneo 1:2560, 4) anti DNA 23.3. Inicio en tratamiento inmunosupresor a base de azatioprina 3 mg/kg/día, prednisona dosis plena por cuatro semanas. Posterior se inicia descenso hasta tener 5 mg al día, hidroxiquina 6 mg/kg al día, así como protección solar. Un mes posterior al diagnóstico presenta alucinaciones visuales, desorientación así como crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en dos ocasiones, sin presencia de etiología infecciosa. Angiorresonancia reporta arrosamiento de arteria cerebral media compatible con vasculitis incipiente: se decide iniciar bolos de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis), un total de 5, así como ciclofosfamida (750 mg/M2SC/dosis), completando seis bolos mensuales. Continúa con alucinaciones visuales, sin presentar de nuevo crisis convulsivas, con deterioro cognitivo. Se inicia tratamiento a base de MXT 10 mg/dosis + dexametasona 10 mg/dosis intratecal de manera semanal con un total de cuatro dosis, sin presentar complicaciones durante y posterior a su administración. La paciente mostró mejoría significativa clínica sin presentar nuevos eventos de crisis convulsivas ni alucinaciones, con última resonancia magnética sin alteraciones, actualmente en manejo con micofenolato de mofetil 2 g/día, ciclofosfamida bolos trimestrales por nefropatía lúpica g IV, hidroxiquina 5,5 mg/kg/dosis, actualmente sin actividad de la enfermedad.

Cuadro1. Tratamientos usados en NLES⁽³⁾		
Fármaco	Dosis	Indicaciones
Esteroides -Metilprednisolona -Prednisona -Dexametasona	500 mg-1 g/día IV, 3-5 días 1-2 mg/kg/día vía oral (VO). 10-20 mg intratecal 4-5 dosis	Manifestaciones agudas de SNC Meningitis aséptica, mielitis trans- versa Casos refractarios al tratamiento
Inmunosupresores -Ciclofosfamida (CMF) - Azatioprina - Micofenolato de mofetil - Rituximab	750 mg-1 g/M2SC/dosis, un total de 6 dosis mensuales 2-3 mg/kg/día VO 1 g al día VO por 1 año 375 mg/M2SC semanal (4 dosis), posterior 1 al mes por 3 meses.	Manifestaciones severas de SNC, re- fractarias a esteroides, mielitis trans- versa Manifestaciones como corea, encefalo- patía, pacientes que no responden a plasmaféresis o a ciclofosfamida Se ha usado en pacientes como al- ternativa de tratamiento, al inicio del padecimiento o cuando se encuentran alteraciones en el SPECT Casos severos refractarios a trata- miento habitual, manifestaciones neu- ropsiquiátricas graves
Otros Agentes: -Metotrexato -Plasmaféresis -Inmunoglobulina	10-20 mg intratecal semanal de 4-5 dosis Dosis no específica 2 g kg/día por 5 días	Pacientes con manifestaciones severas de SNC, refractarias a tratamiento con CMF y esteroides sistémicos En combinación con CMF, en pacientes con manifestaciones severas como estatus epiléptico, estado catatónico Pacientes con manifestaciones agudas y severas de SNC, Sx. parkinsoniano, pacientes que no responden a terapia convencional, o que está contraindicado aplicar inmunosupresores.

DISCUSIÓN

El inicio temprano de NLES es agudo y puede ser fulminante. Es importante el inicio del tratamiento de manera temprana, siempre teniendo en cuenta individualizar al paciente dependiendo de los síntomas o manifestaciones presentes, así como de la gravedad de los mismos. En algunos pacientes con presentaciones severas no se encuentra respuesta al tratamiento convencional, por lo cual es necesario tener alternativas, como la terapia intratecal.

El metotrexato intratecal en combinación con dexametasona ha sido reportado como un posible tratamiento para la afección de NLES refractario al tratamiento convencional; ⁽⁴⁾ en 1994 Valesini *et al.* reportaron tres casos de pacientes refractarios al tratamiento convencional, con mejoría significativa posterior a la aplicación de metotrexato + dexametasona a una dosis de 10 mg respectivamente en un total de 4 dosis en dos de los pacientes y 5 dosis en el último por manifestaciones más severas, como el estado de coma. ⁽⁵⁾ En 2001 Dong *et al.* realizan un estudio con 22/24 pacientes con NLES refractario a tratamiento con excelentes resultados; se documentaron mínimos efectos secundarios; el último reportado fue en 2008 por Zhou HQ *et al.*, el cual se administró en 109 pacientes a la misma dosis ya descrita, encontrando mejoría significativa de los síntomas neuropsiquiátricos, así como mínimos efectos secundarios, como cefalea leve y dolor a nivel de la punción. En estos pacientes no se suspendió el tratamiento de base con inmunosupresores, esteroide oral, anticonvulsivantes, antipsicóticos según la condición del paciente. ⁽⁴⁾

El metotrexato se ha mostrado que tiene un potente efecto inmunosupresor; sin embargo, no atraviesa la barrera hematoencefálica; al aplicarlo de manera intratecal se observa que aumenta las concentraciones en tejidos locales a nivel cerebral. ⁽⁵⁾

CONCLUSIÓN

Sobre la base de los casos expuestos y las experiencias anteriormente publicadas, creemos que el tratamiento con MTX + dexametasona es una alternativa muy válida a considerar en el tratamiento de NLES en pacientes refractarios al tratamiento convencional, al igual que una alternativa fármaco-económica cuando no se cuenta con otras alternativas de tratamiento, así como con menor riesgo de inmunosupresión; por lo tanto, me-

nor riesgo de infecciones. La dosis adecuada y el tiempo de administración óptimo estarían aún por establecer, así como el uso del mismo en pacientes pediátricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nurs Child Young People. Text book of Pediatric Rheumatology 2013 (Jul 1); 25(6):12
2. Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, Leng XM, Lu JJ, Zhao Y, Tang FL, Zhang X, Zeng XF, Zhang ZL, Zhang W, Dong Y. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: analysis of 240 hospitalized patients. SAGE publications 2008 (Feb); 17(2):93-99.
3. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central Nervous System lupus: a clinical approach to therapy. Lupus 2003; 12(12):935-942.
4. Dong Y, Zhang X, Tang F, Tian X, Zhao Y, Zhang F. Intrathecal injection with methotrexate plus dexamethasone in the treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Chin Med J (Engl) 2001 (Jul); 114(7):764-6.
5. Valesini G, Priori R, Francia A, Balestrieri G, Tincani A, Airo P, Cattaneo R, Zambruni A, Troianello B, Chofflon M, et al. Central Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. Springer Semin Immunopathol 1994; 16(2-3):313-21.

Correspondencia:
Paola Bernardett Lara Herrera
Residente de Pediatría, Hospital Materno Infantil ISSEMyM
Email: pao23tt@hotmail.com