

Lupus Eritematoso Sistémico y Manifestaciones en el Sistema Nervioso Central: Un desafío diagnóstico permanente. Casos Clínicos

RAMÍREZ L, GALLO C, GODOY M, PACHECO D.

Unidad de Reumatología, Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Campus Centro. Universidad de Chile.

Palabras clave:

Lupus
Compromiso neuropsiquiátrico
Corticoides
Efectos adversos
Encefalitis autoinmune

RESUMEN

La presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes reumatológicos trae consigo un gran desafío diagnóstico que exige una mirada amplia, desde las bases de la medicina interna, a fin de poder orientar un estudio adecuado y el tratamiento oportuno. Junto con ello, el permanente diálogo e intercambio de miradas clínicas con otras especialidades permite tener un enfoque multidisciplinario que enriquece el abordaje de estas presentaciones complejas.

Systemic lupus erythematosus and manifestations in the Central Nervous System: A permanent diagnostic challenge. Clinical cases

Keywords:

Lupus
Neuropsychiatric compromise
Corticosteroids
Adverse effects
Autoimmune encephalitis

SUMMARY

The presence of neuropsychiatric manifestations in rheumatological patients brings with it a great diagnostic challenge that requires a broad view, from the foundations of internal medicine, in order to guide the appropriate study and timely treatment of these patients. Along with this, the permanent dialogue and exchange of clinical views with other specialties allows for a multidisciplinary approach that enriches the approach to these complex presentations.

Correspondencia:

Luis Ramírez Sepúlveda
laramire@uc.cl

Introducción

Los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes reumatológicos pueden ser manifestaciones de una enfermedad primaria neuropsiquiátrica, de su enfermedad reumatológica de base o bien corresponder a efectos adversos de las terapias implementadas como parte de su manejo.

Se presentan a continuación dos casos, el primero corresponde a un hombre de mediana edad con síntomas psicóticos que terminaron planteando un neurolupus, y el segundo a una mujer joven con lupus sistémico conocido y que presentó un episodio de psicosis.

Caso Clínico 1

Hombre de 55 años con antecedentes de epilepsia desde la infancia y una hospitalización reciente en un servicio de Psiquiatría por cuadro de varios meses de evolución de alteración del comportamiento y pérdida del juicio de realidad, catalogado como una psicosis lúcida crónica o una esquizofrenia post epiléptica. Dado de alta con anticonvulsivantes, un mes después es llevado por familiares a otro centro asistencial tras presentar un episodio de convulsión tónico-clónica en su domicilio. Dentro del laboratorio de ingreso destaca hemograma con leucocitosis leve, falla renal aguda prerrenal (que posteriormente recupera), CK Total 1559 $\mu\text{mol/L}$ y sedimento de orina con hematuria escasa. Se realizó un TC de cerebro que no mostró alteraciones. Posteriormente se agrega una neumonía aspirativa y un tromboembolismo pulmonar, evolucionando grave, con requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI). Una vez extubado, llama la atención que persiste con compromiso de conciencia fluctuante, escaso lenguaje, disártrico y marcada apatía. Laboratorio e imágenes: RM cerebral sin hallazgos patológicos, LCR normal, TC TAP sin evidencia de neoplasia y marcadores tumorales negativos; virus hepatotrópicos y VIH no reactivos. Estudio: ANA+ 1/640 patrón moteado grueso, ENA screening (+); anti-DNA, factor reumatoideo, ANCA y estudio de SAF: todos negativos. Evaluado por Reumatología y Neurología, se plantean las posibilidades diagnósticas de LES neuropsiquiátrico vs encefalitis autoinmune, indicándose pulsos de metilprednisolona. Finalmente, perfil ENA con anti-RNP/Sm 122 UI y panel de encefalitis autoinmune negativo. Pese a no cumplir criterios de LES para este paciente in-

dividual, se plantea ese diagnóstico y se trata como tal, iniciándose hidroxiclороquina 200 mg/d, prednisona 60 mg/d e infusiones EV mensuales de ciclofosfamida 1 g, con recuperación progresiva de su sintomatología psiquiátrica y de los cuadros convulsivos.

Caso Clínico 2

Mujer de 35 años con diagnóstico de LES de 2 meses de evolución, habiendo debutado con poliartalgias y síndrome nefrótico, con biopsia renal pendiente. Encontrándose bajo tratamiento de inducción para nefritis lúpica con micofenolato mofetil 3 g/d y prednisona 50 mg/d, acude al SU por cuadro de 2 semanas de disfagia asociado a placas blanquecinas, múltiples y dolorosas en cavidad oral, además de extensas lesiones máculo-papulares eritematosas, algunas pustulosas y otras en etapa de costra, tanto en región perioral como en tórax anterior y en extremidades superiores. En laboratorio de ingreso destacaba anemia y linfopenia severas junto con parámetros inflamatorios elevados, por lo que se suspende el tratamiento inmunosupresor, asumiendo infección mucocutánea grave. Evaluada por Infectología, se diagnostica Herpes zóster diseminado (biopsia de piel compatible) y se indica tratamiento con aciclovir EV. Posteriormente evoluciona con C3: 62 mg/dL y sedimento de orina activo con proteinuria y eritrocituria. Además, presenta ANA+ 1/160 patrón moteado; anti-DNA, perfil ENA, ANCA, anti-MBG y estudio de SAF: todos negativos. Mantiene proteinuria masiva y citopenia de las 3 series; dado contexto de lupus activo se indica corticoterapia EV con metilprednisolona, para luego continuar con prednisona oral 1 mg/Kg/d. A las 48 hrs cursa con episodio de agitación y alteración del juicio de realidad, con comportamiento paranoide y alucinaciones visuales, auditivas y táctiles vívidas: "sentía que había perros al borde de la cama que me querían morder..." Se realiza manejo con antipsicóticos. TC de cerebro resulta normal. Evaluada por Psiquiatría y Reumatología, se plantea posible psicosis por esteroides y se instruye disminución gradual de estos. Estudio de LCR con glucosa normal, sin proteinorraquia, *film array* para meningitis da cuenta de la presencia de CMV, por lo que recibe ganciclovir EV por 14 días, con remisión completa de los síntomas neuropsiquiátricos.

Discusión

El compromiso del SNC en pacientes con enfermedades reumatológicas plantea un desafío clínico mayor. Se analizarán algunas de las posibilidades diagnósticas que se plantearon para los casos presentados. El adecuado abordaje y la búsqueda activa de estas alternativas permite orientar el tratamiento.

Lupus neuropsiquiátrico

Con una prevalencia informada entre el 12 y el 95%, según diferentes metodologías de investigación ⁽¹⁾, constituye la segunda causa de morbimortalidad en LES. El neurolupus puede involucrar al SNC y al SNP, con manifestaciones tanto focales, cuya mayor expresión son eventos tromboembólicos debido a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL); como no focales, más difíciles de identificar, ya que traducen anomalías en la esfera anímica y cognitiva. La mayoría de las veces se trata de síntomas leves (cefalea, trastornos del ánimo) que son transversales a un gran número de patologías ⁽²⁾.

Con respecto a los factores de riesgo, hay específicos de LES, como la presencia de aFL cuya expresión clínica puede abarcar convulsiones, mielopatía, corea y problemas cognitivos de moderados a graves, y otros inespecíficos, como edad avanzada, hipertensión y dislipidemia. Como diagnóstico diferencial es importante considerar la coexistencia con fibromialgia, lo que frecuentemente conlleva depresión, ansiedad y problemas leves de memoria ^(3,4).

En cuanto a la patogenia, anomalías vasculares mediadas por aFL producirían lesión endotelial a través de la activación de la cascada de la coagulación. La literatura también describe la presencia de anticuerpos antineuronales en LCR y antirreceptores de glutamato, con la consecuente apoptosis del hipocampo y disfunción cognitiva ⁽⁵⁾. Los anticuerpos anti ribosomales-P se observan en hasta un 25% de los pacientes con LES, sin embargo, su asociación con síntomas neuro psiquiátricos sigue siendo controversial. Mediadores inflamatorios como IFN-alfa, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10 estarían implicados en estos procesos ⁽⁶⁾.

El diagnóstico es desafiante, ya que obliga a descartar causas alternativas: infecciones, tumores, causas metabólicas, drogas, etc. Dentro de las herramientas de detección es fundamental una anamnesis y un examen

físico completo buscando signos/síntomas pasados o recientes. Dependiendo de las manifestaciones neuropsiquiátricas, se realizarán pruebas bioquímicas y serológicas, ecocardiograma y eco *doppler* (como parte del estudio de fuente embolígena para enfermedad cerebrovascular), PL para estudio de LCR (procesos infecciosos, hemorrágicos o malignos), EEG (trastorno convulsivo) y neuroimágenes. También existen baterías de detección de deterioro cognitivo, cuestionarios como el MoCa (cuestionario de Evaluación Cognitiva de Montreal), que mide fundamentalmente fallas en el rendimiento, así como ANAM (Métricas de Evaluación Neuropsicológica Automatizada) para objetivar deterioro cognitivo.

Las terapias incluyen el uso de antipsicóticos y anti-depresivos para tratar síntomas, e inmunosupresores no específicos para inhibir la enfermedad sistémica. Siempre es importante considerar un posible factor de confusión en el tratamiento del LES neuropsiquiátrico, cual es el uso de corticosteroides, los que tienen efectos secundarios conocidos en el SNC. Finalmente, recientes estudios experimentales han planteado terapias prometedoras que pueden llegar a modular específicamente tipos de células objetivo, particularmente a nivel de la microglía ⁽⁷⁾.

En el primer caso presentado se planteó la posibilidad de un LES neuropsiquiátrico, aunque el paciente no cumplía cabalmente los criterios de clasificación, no obstante se inició tratamiento como tal. La evolución posterior ha sido satisfactoria y la observación a largo plazo definirá su diagnóstico final.

Psicosis por corticosteroides

En los años '40 Edward Calvin Kendall sintetiza la cortisona, comenzando la era del tratamiento de la AR, haciéndose evidentes los efectos que producen en la esfera mental. Diez años después, Clark describe los trastornos psiquiátricos inducidos por corticoides, denominándolos "psicosis esteroideas", que consistían en síntomas delirantes y disfóricos ⁽⁸⁾.

El uso de corticoides es muy común: más del 10% de los pacientes hospitalizados los tienen prescritos por alguna causa. En la población general, entre un 2 y 3% se encuentra bajo tratamiento prolongado, siendo más frecuente en mujeres ^(9,10).

El DSM-5 ⁽¹¹⁾ considera un apartado especial para los trastornos psiquiátricos inducidos por fármacos, entre ellos los corticoides. Entre los trastornos inducidos por

estos, la mayoría corresponden a depresión e hipomanía (70%), siendo los menos la psicosis y el delirium (20%), que son más fáciles de identificar. Esto plantea una dificultad importante, por cuanto el reconocimiento de aquellas manifestaciones “negativas” o no tan evidentes precisa de una gran destreza clínica y un mayor índice de sospecha ⁽¹¹⁾.

Se ha visto también que la aparición de síntomas neuropsiquiátricos inducidos por corticosteroides es dosis dependiente, existiendo una probabilidad inferior al 2% cuando la dosis es menor a 40 mg/d de prednisona (o equivalente), frente a un 20% si esta excede los 80 mg/d ⁽¹²⁾.

La duración de los síntomas está relacionada directamente con las manifestaciones: cuadros similares al *delirium* pueden durar horas o días tras el retiro del fármaco, mientras que los de tipo depresivo pueden tardar más de 3 semanas hasta su resolución completa ⁽¹³⁾.

El pronóstico, en general, es favorable: sobre el 50% logra remisión total de los síntomas 2 semanas después de suspendido el tratamiento esteroideal y 90% después de 6 semanas; 4% continúa con sintomatología o la presenta de forma recurrente y, lamentablemente, un 3% de los pacientes puede llegar a cometer suicidio ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento consiste en suspender y, de no ser posible, reducir la dosis a <40 mg/d de prednisona (o equivalente). En hipomanía, si la suspensión de los corticoides no es suficiente se puede optar por agregar carbamazepina, lamotrigina o ácido valproico. Asimismo, se sugiere evitar ciertas drogas que puedan aumentar los niveles plasmáticos de corticoides (ej: claritromicina).

En el segundo caso presentado se planteó como diagnóstico más probable la psicosis esteroideal, aun cuando la presencia de CMV en LCR hizo pensar en una encefalitis infecciosa, razón por la cual recibió también terapia antiviral. No obstante, la normalidad del estudio de LCR (no inflamatorio) y la ausencia clínica de signos meníngeos, además de la rápida regresión de los síntomas hicieron mucho menos probable esta causa. El hallazgo de CMV en LCR, sin infección real, podría explicarse por un fenómeno de *shedding* (permeación) del virus desde la sangre al LCR, ya sea por gran carga viral o por mala técnica de la PL ⁽¹⁵⁾.

Síndrome confusional agudo en paciente crítico

El DMS-5 define el síndrome confusional agudo, o *delirium*, como una perturbación en la atención, vale decir en la capacidad para dirigir, enfocar, mantener y cambiar

la atención, como también en la conciencia. Este se desarrolla en un período corto de tiempo (horas a días), representa un cambio con respecto al basal y tiende a fluctuar durante el transcurso del día. Las alteraciones no se explican mejor por otro trastorno neurocognitivo preexistente y existe evidencia en el historial, examen físico o hallazgos de laboratorio de que la alteración es causada por una condición médica, intoxicación o abstinencia de sustancias, o como efecto secundario de un medicamento ⁽¹¹⁾.

Se ha estudiado principalmente en entornos hospitalarios: casi un 30% de los pacientes mayores experimentan *delirium* en algún momento durante su hospitalización en un servicio de medicina, cerca de un 50% ocurre en pacientes quirúrgicos, pudiendo llegar hasta 70% en UCI ⁽¹⁶⁾.

Se considera un trastorno multifactorial. Existen factores de riesgo como enfermedades cerebrales subyacentes (demencia, ECV, enfermedad de Parkinson), y factores precipitantes, entre los cuales están la polifarmacia (ej: drogas psicoactivas), infección, deshidratación, inmovilidad, desnutrición y uso de catéteres vesicales ⁽¹⁷⁾.

El tratamiento corresponde fundamentalmente a la identificación y control de los factores precipitantes mencionados, así como un adecuado manejo ambiental, regulación del ciclo sueño-vigilia y evitar la contención física e instrumentación innecesarias.

Esta posibilidad también se planteó en el segundo caso, toda vez que, en un contexto de paciente grave con varios ingresos a unidad de paciente crítico, estuvo expuesta a polifarmacia y técnicas diagnósticas y terapéuticas invasivas.

Otras encefalitis autoinmunes

Las encefalitis inmunomediadas engloban dos grupos principales, aquellas asociadas a síndromes paraneoplásicos donde participan anticuerpos contra proteínas neuronales intracelulares, también llamados anticuerpos onconeuronales, y las asociadas a anticuerpos dirigidos contra proteínas de superficie o sinápticas, como los anti NMDA. Los síndromes clínicos son complejos y se asocian a manifestaciones que varían en función del tipo de anticuerpo asociado. En muchos casos tienen una asociación variable a neoplasias sistémicas ⁽¹⁸⁾.

La presentación puede ir desde un debut con cefalea y/o fiebre asociada a síntomas *flu-like*, seguido de manifestaciones psiquiátricas múltiples: ansiedad, agitación,

comportamiento extraño, alucinaciones, delirios, pensamiento desorganizado, trastornos del sueño, déficits de memoria, hasta convulsiones, discinesias frecuentes e inestabilidad autonómica⁽¹⁹⁾.

Parte del estudio inicial es, como en cualquier encefalitis, descartar causas infecciosas, vasculares y metabólicas. Recursos que apoyan el diagnóstico son la RM cerebral y el estudio de LCR con medición de bandas oligoclonales para determinar la presencia de anticuerpos, además de un EEG⁽²⁰⁾.

En el primer caso presentado se descartó un escenario paraneoplásico, no hubo síntomas constitucionales, TC TAP no evidenció la presencia de tumores sólidos y/o adenopatías y los marcadores tumorales resultaron negativos. Por otra parte, el panel de encefalitis autoinmune no dio positividad a ninguno de los anticuerpos relacionados con esta entidad.

Conclusiones

Se presentaron dos casos de compromiso neuropsiquiátrico en pacientes con enfermedad reumatológica de base. El primero, un hombre con diagnóstico previo de "psicosis lúcida vs esquizofrenia post epiléptica" y en el cual, tras un estudio detallado, se logró establecer un contexto inmunomediado que se manejó con terapia corticoidal y posteriormente con inmunosupresores, logrando recuperar su estado de salud mental y su nivel de funcionalidad basal. En el segundo ejemplo, una mujer con diagnóstico conocido de LES que ingresó por una infección grave con múltiples complicaciones que requirieron manejo crítico, y que estando hospitalizada presentó un quiebre en su estado mental posterior al uso de corticoterapia sistémica. En ambos casos, las alteraciones neuropsiquiátricas fueron, o debut de una enfermedad autoinmune o efectos adversos derivados de su manejo, y constituyeron desafíos importantes desde la mirada amplia de la medicina interna precisando, además, un diálogo permanente y fluido con otras especialidades, como la Neurología, la Psiquiatría y la Infectología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bertsias G, Boumpas D. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(6):358-67.

2. Hanly J, *et al*. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:529-35.
3. Sanna G, *et al*. Neuropsychiatric manifestations in SLE: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30(5):985-92.
4. Govoni M, *et al*. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016;74:41-72.
5. Kang E, *et al*. Flow cytometric assessment of anti-neuronal antibodies in central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Lupus*. 2008;17(1):21-5.
6. Trysberg E, *et al*. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*. 2000;9(7):498-503.
7. Moore E, Huang M *et al*. Advances in diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*, March 2020. 32(2):152-158.
8. Sirois F. Steroid psychosis: a review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(1), 27- 33.
9. Gable M, Depry D, Sustained corticosteroid- induced mania and psychosis despite cessation: A case study and brief literature review. *Int J Psychiatry Med* 2015;50(4):398-404.
10. López-Medrano F, Cervera R, Steroid induced psychosis in systemic lupus erythematosus: a possible role of serum albumin level. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61(6):562-3.
11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), American Psychiatric Association (APA), 2013.
12. Sanchis J. Inhaled or oral drug therapy for asthma. *Arch Bronconeumol*. 2000;36(4):169-71.
13. Brown, E. Khan, D. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(1):55-61.
14. Brown E. An Epidemiological Approach to Steroid Psychosis. *Am J Psychiatry* 2012.
15. Kraft CS, Armstrong WS, *et al*. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis*. 2012
16. Elie M, Prevalence and detection of delirium in elderly emergency department patients, *CMAJ*. 2000;163(8):977-81.
17. Edward R. *et al*, Delirium in Hospitalized Older Adults, *N Engl J Med* 2017.
18. Varley *et al*. Neuropharmacology Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology*. 2017.
19. Kayser MS *et al*. Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis, *JAMA Neurol*. 2013
20. Granerod J *et al*. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: A multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 (12): 835-44.