



### Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica, inflamatoria, inmunomediada y con diversas manifestaciones clínicas, que afecta al 0,1% de la población general. Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES se presentan en alrededor del 30% a 40% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. Pueden comprometer al sistema nervioso central (SNC) y al periférico (SNP) e incluyen desde cuadros evidentes, como accidentes cerebrovasculares (ACV), convulsiones y mielopatía hasta manifestaciones sutiles, como trastornos del estado de ánimo o deterioro cognitivo.

### Criterios de Clasificación

El *American College of Rheumatology* define 19 síndromes neuropsiquiátricos, 12 centrales y 7 periféricos.

Síndromes del SNC
Meningitis aseptica
Estado confusional agudo
Trastornos de ansiedad
Enfermedad cerebrovascular
Disfunción cognitiva
Síndromes desmielinizantes
Cefalea
Trastornos del movimiento (corea)
Trastornos del estado de ánimo
Mielopatía
Psicosis
Convulsiones.

Síndromes del SNP
Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)
Desórdenes autonómicos
Neuropatía craneal
Mononeuropatía
Miastenia gravis
Plexopatía
Polineuropatía

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	10/06	25/06

Estos criterios fueron validados en 2001 con una especificidad de 46%. Si se excluyen los síndromes neuropsiquiátricos leves (deterioro cognitivo leve, cefalea, depresión leve, ansiedad y polineuropatía con estudio electrofisiológico normal), la especificidad aumenta a 91%.

### **Epidemiología**

Entre el 40% y el 50% de los eventos neuropsiquiátricos ocurren al inicio o en los 2 primeros años luego del diagnóstico de LES, aunque el deterioro cognitivo y la enfermedad cerebrovascular aterosclerótica son más frecuentes en pacientes mayores o con mayor duración de la enfermedad.

Las manifestaciones más frecuentes son:

- Cefalea: 20% a 40%
- Deterioro cognitivo: 10% a 20%
- Trastornos del estado de ánimo: 10% a 20%
- Convulsiones: 7% a 10%
- Enfermedad cerebrovascular: 7% a 10%
- Trastorno por ansiedad: 4% a 8%

Existen factores de riesgo para el desarrollo de compromiso neurológico en el LES, que incluyen actividad o compromiso generalizados por LES, evento neuropsiquiátrico mayor previo o concurrente y presencia de anticuerpos antifosfolípidos persistentemente positivos (anticardiolipina, IgM o IgG anti-beta2 GPI, o anticoagulante lúpico).

### **Clínica**

- **Psicosis:** es un evento infrecuente que, en general, ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad y se asocia con otras características clínicas y biológicas del LES. La evolución a largo plazo suele ser favorable, con remisión del cuadro en 70% de los pacientes.
- **Cefalea:** la asociación con LES es controvertida, ya que la prevalencia en la población general es alta. Algunos autores han encontrado una correlación entre la presencia de migraña severa, la actividad de la enfermedad, el fenómeno de Raynaud y el mayor daño de órgano blanco. Se debe tener en cuenta, además, a la meningitis aséptica como una probable causa de cefalea en estos pacientes, que requiere confirmación mediante examen del líquido cefalorraquídeo (LCR).
- **Deterioro cognitivo:** es común en este grupo de enfermos, aunque la demencia es rara (2% a 5%)

- **Convulsiones:** aunque en general hay otros signos y síntomas sistémicos y del SNC concomitantes, las convulsiones pueden constituir una de las manifestaciones más tempranas de compromiso del SNC e incluso pueden ser el primer síntoma de LES.
- **Enfermedad cerebrovascular:** más del 80% de los casos corresponden a ACV isquémico y accidente isquémico transitorio (AIT). En el 7% a 12% de las ocasiones, la enfermedad es multifocal, 7% a 12% corresponde a hemorragia intracerebral, 3% a 5% a hemorragia subaracnoidea y 2% a trombosis de seno venoso. La vasculitis del SNC es rara. Los anticuerpos antifosfolípidos y la enfermedad valvular tienen alta asociación con el ACV, sobre todo en pacientes menores de 50 años. Los factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular en LES son: actividad alta y persistente de la enfermedad, dosis de corticoides acumulada, títulos de anticuerpos antifosfolípidos moderados a altos persistentemente positivos, enfermedad valvular, hipertensión arterial y mayor edad.
- **Estado confusional agudo:** incluye síntomas como deterioro del sensorio, alteración cognitiva, trastorno del ánimo y dificultad en la concentración. En estos casos, es importante descartar trastornos metabólicos y encefalopatía hipertensiva.
- **Mielopatía:** se presenta como una mielitis transversa rápidamente evolutiva. Puede ser de causa isquémica/trombótica o inflamatoria. En un tercio de los casos hay presentes otras formas de compromiso neurológico como neuritis óptica (más frecuente) o corea (en este caso suelen detectarse anticuerpos antifosfolípidos).
- **Compromiso del SNP:** la forma más común es la polineuropatía sensitivo-motora.

### Diagnóstico

El primer paso consiste en determinar si el evento puede ser atribuido al LES. Una vez descartadas causas concurrentes, se debe diferenciar entre eventos con compromiso focal (con mayor probabilidad de corresponder a enfermedad cerebrovascular) o difuso. Por último, se debe intentar establecer el mecanismo fisiopatológico más probable: isquémico o inflamatorio. Todo lo anterior permite elegir una conducta terapéutica adecuada.

Para esto es recomendable:

- **Descartar infecciones:** la infección del SNC siempre debe ser descartada por medio de estudio del LCR. En un tercio de los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas de LES, puede haber hallazgos inespecíficos como pleocitosis leve e hiperproteínorraquia.
- **Descartar trastornos metabólicos**
- **Descartar otras enfermedades sistémicas**
- **Laboratorio** para establecer la actividad de la enfermedad (hemograma, sedimento urinario, eritrosedimentación, complemento)
- **Identificar y tratar factores agravantes** (hipertensión, trastornos metabólicos)

- **Determinación de anticuerpos** (antifosfolípidos, anti-ADN doble cadena, anti-ribosoma P, anti-NMDAR 2)
- **Neuroimágenes:** las imágenes por resonancia magnética (IRM) son el método más utilizado. Aunque pueden ser anormales en 19% a 70% de los casos, no se ha determinado el valor clínico de estas alteraciones para el diagnóstico de compromiso neurológico en el LES, ya que pueden aparecer alteraciones en pacientes con o sin síntomas de afección del SNC. Los patrones de imágenes más frecuentes son:
  - Lesiones pequeñas, puntiformes, hiperintensas en T<sub>2</sub> en la sustancia blanca subcortical y periventricular. Generalmente no realzan con contraste. Son el hallazgo más frecuente, aunque su significado se desconoce, ya que también aparecen en individuos asintomáticos.
  - Lesiones corticales difusas, similares a las que aparecen luego de las convulsiones. Se observan en aproximadamente 12% de los pacientes.
  - Más del 40% de los sujetos con manifestaciones neuropsiquiátricas de LES tienen IRM normales. En este grupo pueden ser útiles técnicas como la IRM funcional, espectroscopía, transferencia magnética o secuencias de difusión-perfusión. Éstas permiten descubrir alteraciones en el “parénquima de apariencia normal”, como atrofia regional de sustancia gris, aumento del flujo sanguíneo cerebral o patrones anormales de activación cerebral durante la evaluación con paradigmas cognitivos.
  - Atrofia difusa o regional: Fue descrita en cerca del 10% de los casos. Se asocia con mayor edad, actividad de la enfermedad, presencia o antecedente de manifestaciones del SNC y el uso de corticoides.
  - Lesiones isquémicas o hemorrágicas.

### Tratamiento

El tratamiento del LES neuropsiquiátrico es fundamentalmente empírico, dada la escasez de estudios controlados al respecto. Operativamente se lo puede dividir en:

- **Identificar y tratar factores agravantes:** hipertensión, infecciones, alteraciones metabólicas o efectos adversos de drogas.
- **Tratamiento sintomático:** incluye la administración de antiepilépticos, antidepresivos y antipsicóticos cuando sea apropiado.
- **Tratamiento inmunosupresor:**
  - **Corticoides:** aunque su uso en el compromiso neurológico del LES es prácticamente empírico, los corticoides constituyen la primera línea de tratamiento. En los cuadros agudos se indica meprednisona por vía oral en dosis altas (1 a 2 mg/kg/día) o metilprednisona por vía intravenosa (0.5 a 1 g/día) por 3 días, seguida de meprednisona por vía oral. Los corticoides en dosis más bajas (0.5 mg/kg/día) han mostrado eficacia en síntomas neuropsiquiátricos leves, con, por ejemplo, mejoría de la cognición. También

se han usado en el tratamiento de la meningitis aséptica y en psicosis que no responden al tratamiento sintomático.

- Ciclofosfamida: se recomienda para manifestaciones agudas y severas de enfermedad del SNC que son refractarias a corticoides o cuando se desea disminuir la utilización de estos fármacos. Hay dos estudios controlados, uno de ellos aleatorizado, que avalan el uso de ciclofosfamida.
- Plasmaféresis: la eficacia de la plasmaféresis es anecdótica y no hay estudios controlados que la confirmen. Es una alternativa en pacientes con cuadros severos resistentes a corticoides y ciclofosfamida, principalmente cuando existen altos niveles de inmunocomplejos circulantes.
- Inmunoglobulina intravenosa: puede ser útil para el tratamiento de polineuropatías, AIDP o miastenia gravis. Además, hay informes de beneficio en el tratamiento de enfermedad aguda, severa y difusa del SNC y psicosis.
- Metrotrexato intratecal: es una alternativa para pacientes que no responden a la corticoterapia.
- Azatioprina: hay datos que muestran beneficios en pacientes que no toleran ciclofosfamida.
- Micofenolato mofetil: se ha informado mejoría clínica y en las imágenes en más de dos tercios de los pacientes tratados con micofenolato mofetil 1 g/día.
- Rituximab: existen datos que muestran buena respuesta del LES neuropsiquiátrico, especialmente en estado confusional agudo, convulsiones, disfunción cognitiva y psicosis.
- **Manejo de la enfermedad cerebrovascular**: el manejo agudo del ACV isquémico y del AIT en pacientes con LES es similar al de la población general. Para la prevención secundaria se recomienda la anticoagulación en sujetos con manifestaciones del SNC secundarias a anticuerpos antifosfolípidos, incluyendo ACV isquémico en el síndrome antifosfolipídico y cuadros menos frecuentes como mielopatía, neuropatía óptica isquémica y corea.

### **Bibliografía**

1. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Epidemiology, pathophysiology and management. CNS Drugs* 2011; 25(9): 721-736.
2. Fanouriakis A, Boumpas DT, Bertsias GK. Pathogenesis and treatment of CNS lupus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 577-583.
3. ACR ad hoc Committee in Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and Rheumatism* 1999; 42(4): 599-608.