

# Lupus neuropsiquiátrico: actualización

María Agustina D'Amico

## RESUMEN

El lupus neuropsiquiátrico presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas cuyo abordaje debe ser multidisciplinario dada la complejidad de mecanismos intervinientes. La prevalencia varía según los estudios entre 12 y 95%, pudiéndose presentar incluso en ausencia de otras manifestaciones de actividad de la enfermedad. En el 50-60% de los casos ocurren al diagnóstico de la enfermedad o dentro del primer año ocasionando un mayor grado de morbilidad y mortalidad, sobre todo cuando se presenta a edades más tempranas. Los eventos neuropsiquiátricos (NP) reportados en distintos estudios indican que la cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, ansiedad, enfermedad cerebrovascular, estado confusional agudo, polineuropatía y mononeuropatía son los más frecuentes, y que los 10 síndromes NP restantes tienen una prevalencia <2%. Se han identificado diversos factores de riesgo específicos y no específicos del LES para el desarrollo de manifestaciones NP. La comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos intervinientes es importante para el abordaje terapéutico. Una serie de autoanticuerpos ha sido asociada con distintas manifestaciones clínicas, si bien en la práctica no suelen utilizarse. Los anticuerpos antifosfolípidos han sido asociados con diversas manifestaciones como accidente cerebrovascular/isquémico transitorio, convulsiones, mielitis transversa, corea, trombosis venosa del SNC, migraña y déficit cognitivos severos. La identificación de estos implica la indicación de terapia antiagregante/anticoagulante según el caso. El desarrollo de una nomenclatura estandarizada ha hecho posible el reconocimiento y estudio de los diferentes síndromes NP, sin embargo no hay estudios a gran escala para el tratamiento del NPSLE y este continúa siendo basado en la experiencia clínica y opinión de expertos.

**Palabras clave:** lupus, sistema nervioso central, anticuerpos antifosfolípidos.

## ABSTRACT

Neuropsychiatric lupus presents a broad spectrum of clinical manifestations which approach must be multidisciplinary, given the complexity of mechanisms involved. The prevalence varies between 12 to 95% according different studies, and can be present even in the absence of other manifestations of disease activity. In 50-60% of cases occur when the disease is diagnosed or within the first year, causing a greater degree of morbidity and mortality especially when they occur at younger ages. Neuropsychiatric events reported in different studies indicate that headaches, mood disorders, seizures, cognitive dysfunction, anxiety, cerebrovascular disease, acute confusional state, polyneuropathy, and mononeuropathy are the most common and the 10 remaining NP syndromes have a prevalence <2%. There have been identified various risk factors specific and non-specific leading to development of SLE NP manifestations. Understanding the pathophysiological mechanisms involved is important to the therapeutic approach. A number of autoantibodies have been associated with distinct clinical manifestations, although in practice they are rarely used. Antiphospholipid antibodies have been associated with various events such as stroke/TIA, seizures, transverse myelitis, chorea, the CNS venous thrombosis, migraine and severe cognitive deficits. The identification of these AB involves the indication of antiplatelet / anticoagulant therapy as appropriate. The development of a standardized nomenclature has made possible the recognition and study of different syndromes NP, but no large-scale studies for the treatment of NPSLE were done, and this treatment continues to be based on clinical experience and expert opinion.

**Keywords:** lupus, central nervous system, antiphospholipid antibodies.

Fronteras en Medicina 2015;10(4):155-162

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y sobreexpresión de autoanticuerpos. El compromiso del sistema nervioso es hallado con frecuencia en los pacientes con lupus y es asociado con una alta morbilidad<sup>1</sup>.

La prevalencia estimada es del 56% aunque se encuentran diferentes cifras reportadas que varían entre el 12 y el 95%<sup>2</sup>. El amplio rango en la frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) puede explicarse debido a la interacción de diversos factores como la heterogeneidad de los mecanismos fisiopatológicos intervinientes, las fluctuaciones de las manifestaciones NP en el curso de la enfermedad, la inclusión de subtipos de enfermedades NP de significado clínico incierto en algunos estudios y las manifestaciones NP que pueden estar presen-

tes no atribuidas a la enfermedad<sup>3</sup>. Hasta un 50-60% de los eventos NP aparecen al comienzo de la enfermedad o dentro del primer año del diagnóstico<sup>4</sup>. Puede ocurrir incluso en ausencia de otras manifestaciones clínicas o serológicas de actividad de la enfermedad<sup>4,5</sup>.

La ausencia de un *gold standard* para el diagnóstico y la terminología ambigua han obstaculizado el estudio del lupus NP<sup>6</sup>. El desarrollo de una nomenclatura estandarizada para los síndromes NP en el LES (NPSLE) fue propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en un comité multidisciplinario en el año 1999, en donde se definieron 19 síndromes y recomendaciones para su estudio, posteriormente actualizadas por el comité EULAR (Liga Europa Contra el Reumatismo)<sup>2,4</sup>.

El abordaje de estos cuadros es complejo debido a la interacción de los mecanismos intervinientes. Si bien se han descripto factores de riesgo para el desarrollo de NPSLE, a menudo resulta dificultoso el reconocimiento de eventos atribuidos y no atribuidos al LES<sup>4</sup>. Algunos estudios reportan una evolución más favorable para los eventos NP atribuidos al LES comparados con los no atribuidos al LES<sup>6,7</sup>. Estos hallazgos y la documentación de que dichos eventos pueden aparecer tem-

Servicio de Reumatología, Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina

Correspondencia: agustina\_dammico@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

pranamente en el curso de la enfermedad ofrecen una ventana de oportunidad terapéutica similar a la de otras enfermedades reumáticas.

El objetivo de esta presentación es describir las diferentes manifestaciones neurológicas asociadas al LES, los mecanismos fisiopatogénicos y estrategias de tratamiento.

## Clasificación de las manifestaciones del NPSLE

El desarrollo de una nomenclatura estandarizada para los síndromes NP en el LES fue propuesto por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en un comité multidisciplinario en el año 1999, en donde se definieron 19 síndromes (**Tabla 1**) y recomendaciones para su estudio<sup>2</sup>. Los eventos NP reportados en distintos estudios indican que la cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, ansiedad, enfermedad cerebrovascular, estado confusional agudo, polineuropatía y mononeuropatía son los más frecuentes y los 10 síndromes NP restantes tienen una prevalencia <2%<sup>4,8,9</sup>.

Estudios con numerosos pacientes con lupus de reciente comienzo han mostrado que hasta un 40% de los pacientes presentan al menos un evento NP al año y medio del diagnóstico y hasta un 17% 2 o más eventos. La atribución de eventos debidos al LES fue de 17 a 30% y se reportaron convulsiones, desórdenes del humor, accidente cerebrovascular (ACV) y síndrome confusional agudo. En el compromiso focal la evolución favorable fue más frecuente que en el compromiso difuso (52% vs 38%), mientras que no se encontró diferencia entre los eventos centrales vs los periféricos<sup>7</sup>. Ainalia y col, compararon la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos según las definiciones de casos ACR en pacientes lúpicos y controles sanos encontrando una frecuencia elevada de “eventos NP menores” en la población control, que incluyen cefalea, ansiedad, depresión menor y déficit cognitivo leve (déficit en menos de 3 de los 8 dominios cognitivos) y polineuropatía que no tenga confirmación por EMG, ya que síntomas neuropáticos vagos e inespecíficos pueden estar presentes hasta en un 10% de la población sana<sup>6</sup>.

## Definición de los principales síndromes NPSLE

### Enfermedad cerebrovascular

Con una frecuencia de 5-10% y distintos tipos, a saber: accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (AIT) 80%, enfermedad multifocal (7-12%), hemorragia intracerebral (3-5%), trombosis venosa (2%). El compromiso vasculítico del SNC es raro. El 50-60% de los casos ocurre dentro de los 2-4 años del diagnóstico en presencia de altos niveles de actividad/daño. Existe un incremento del riesgo de ACV de 7,9 en individuos <45

años no explicados totalmente por la presencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales<sup>2,4,10</sup>.

### Cefalea

Con una frecuencia de 10-20% y distintos tipos, a saber: migraña con/sin aura, tensional, cluster, asociado a hipertensión intracraneal benigna, cefalea intratable no específica<sup>4,11</sup>. La “cefalea lúpica” ha sido definida como severa, persistente sin respuesta a analgésicos comunes y es frecuentemente reportada en los pacientes con lupus, pero varios estudios no han demostrado un incremento en la prevalencia ni un único tipo de cefalea por lo que su abordaje debe ser el mismo que para los pacientes sin lupus<sup>2</sup>.

### Convulsiones

Con una frecuencia de 7-10% y distintos subtipos: tónico-clónicas generalizadas (67-68%), parciales. La mayoría son eventos aislados y menos comúnmente son recurrentes (epilepsia)<sup>12</sup>. En la mitad de los casos pueden presentarse en el primer año del diagnóstico asociadas a enfermedad generalizada activa. Anormalidades en el EEG se detectan en un 60-70% de los pacientes con trastornos convulsivos y LES<sup>4</sup>. Deben excluirse causas secundarias asociadas a la enfermedad como púrpura trombocitopénica (PTT), uremia, infecciones asociadas a la medicación inmunosupresora.

### Síndrome desmielinizante

El término “esclerosis lupoide” ha sido usado para describir pacientes lúpicos con síntomas neurológicos complejos similares a aquellos con esclerosis múltiple<sup>2</sup>. Con hallazgos en imágenes similares, esta rara condición obliga al estudio multidisciplinario exhaustivo para diferenciar ambas entidades.

### Mielopatía

Con una frecuencia de 1,5%, tiene distintos subtipos: mielitis transversa (más frecuente), mielopatía longitudinal (afección de 3 o más segmentos espinales continuos o separados). En un 40-50% de los casos como presentación inicial luego de los 2-4 años del diagnóstico<sup>4</sup>. Puede asociarse a neuromielitis óptica (NMO) por lo que el dosaje de anticuerpos antiacuporinasa IgG puede ayudar al diagnóstico coexistente. Los factores asociados con mayor severidad incluyen mayor extensión de las lesiones en estudios de RMI (resonancia magnética), una presentación clínica con mayor compromiso motor, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y el retraso >2 semanas en el inicio de la terapéutica<sup>4,13</sup>.

### Neuropatía craneal

Con una frecuencia de 1%, la más común es la neuropatía óptica, seguida del compromiso de los nervios oculomotores (III, IV, VI) y VIII par. Suele coexistir con otros síndromes NPSLP (convulsiones, mielitis transversa y neuropatía periférica)<sup>4</sup>.

### Estado confusional agudo

Con una frecuencia de 2,9%, aparecen disturbios en el nivel de conciencia caracterizados por reducción en la capacidad de mantener, focalizar y cambiar la atención, que se expresa desde el *delirium* hasta los estados de coma. En ausencia de otras causas conocidas. Incluye causas toxicometabólicas, uremia, medicamentos<sup>2,4</sup>.

### Compromiso del SNP

Con una frecuencia de 2-3%, los subtipos son: polineuropatía, mononeurpatía (0,5-1%), polirradiculopatía desmilitinilazante aguda o crónica y miastenia gravis (1%) y plexopatías (<1%). A menudo coexisten con otros síndromes NPSLE. Los estudios EMG, DLCR y neuroimágenes ayudan al enfoque diagnóstico y a la exclusión de causas secundarias<sup>4,14</sup>.

### Trastornos psiquiátricos

Los desórdenes psiquiátricos incluyen depresión, ansiedad y psicosis. Los trastornos del humor tienen una frecuencia del 6-12% y son más frecuentes en caucásicos que en asiáticos. Incluye depresión mayor y trastornos del humor con características depresivas, maníacas o mixtas<sup>4</sup>. Los desórdenes de ansiedad son comúnmente relacionados al estrés crónico más que a una manifestación directa del NPSLE<sup>2</sup>. Las psicosis definida como disturbios en la caracterización de objetos con ilusiones y/o alucinaciones puede presentarse en un 60-80% dentro del primer año del diagnóstico incluso como debut de la misma<sup>15</sup>. Presenta una frecuencia de 2-3,5%. Los esteroides pueden desencadenar un cuadro similar en un 10% de los pacientes tratados con prednisona 1 mg/kg/d. Los anticuerpos anti-P ribosomal han sido asociados con desórdenes psiquiátricos en varios estudios pero su utilidad para el diagnóstico es limitada (sensibilidad 27% y especificidad de 75-80%)<sup>4</sup>.

### Desórdenes del movimiento

Con una frecuencia de 0,6%, la corea es la manifestación mejor caracterizada en LES, a menudo como signo temprano del compromiso del SNC. Ha sido asociada a la presencia de aPL y SAF<sup>4</sup>.

### Disfunción cognitiva

Los pacientes con LES a menudo presentan dificultades cognitivas, que no son específicas para una región cerebral o dominio cognitivo. En la mayoría de los pacientes son subclínicas, con un grado leve a moderado de afectación<sup>4</sup>. Los grados de disfunción cognitiva severa se han detectado en un 3-5% de los casos. La mayoría de los pacientes tienen un curso fluctuante y un patrón evanescente y solo una minoría muestran una declinación cognitiva progresiva en la evolución<sup>16</sup>.

Según los reportes de diversos estudios se estima una prevalencia del 27-61% y una incidencia acumulada del 10-20%, y es más común en caucásicos (10-20%) que

en asiáticos (1-2%)<sup>17</sup>. Se ha hallado un riesgo incrementado de disfunción cognitiva en pacientes lúpicos comparado con individuos sanos y pacientes con artritis reumatoidea del 39-46% vs. 16-18%, respectivamente<sup>4</sup>. Los dominios más afectados son memoria visual y verbal, atención y velocidad psicomotora<sup>18</sup>.

Varios estudios señalan una correlación significativa entre el grado de disfunción cognitiva y *scores* más altos de actividad y daño acumulado, escalas de fatiga, discapacidad y la presencia de aPL<sup>19,20</sup>.

Diversos factores pueden influir en la evaluación de los pacientes y frecuentemente resulta difícil reconocer si el empeoramiento cognitivo es debido a la enfermedad, sus complicaciones, al tratamiento, a disturbios metabólicos o comorbilidades previas<sup>17</sup>.

Para la valoración del déficit cognitivo el Colegio Americano de Reumatología (ACR) ha propuesto una batería de prueba neuropsicológicas que evalúan distintos aspectos de la cognición: coeficiente inteligencia premórbido, atención/velocidad de procesamiento de la información, memoria, fluidez verbal, destreza motora, razonamiento abstracto. Se busca identificar alteraciones en distintas áreas: aprendizaje, atención, memoria, lenguaje, velocidad psicomotora, procesamiento visuoespacial. Se describe una sensibilidad del 80% y especificidad del 81% al utilizar la batería de pruebas recomendadas por la ACR<sup>4</sup>. Se definieron además criterios de respuesta y de empeoramiento para una evaluación cuantitativa de la función cognitiva<sup>17</sup>.

### Factores de riesgo para NPSLE

Varios factores han sido identificados en la prevalencia de las manifestaciones NP en el LES. Factores de riesgo relacionados con la enfermedad para la mayoría de las manifestaciones:

1. Actividad y daño acumulado.
2. Eventos NPSLE previos (número de eventos).
3. Anticuerpos antifosfolípidos en títulos moderados-altos persistentes positivos, especialmente para enfermedad cerebrovascular, convulsiones, disfunción cognitiva, mielopatía y desórdenes del movimiento<sup>4</sup>.

La enfermedad valvular cardíaca (regurgitación mitral moderada-severa y/o vegetaciones) se han vinculado al riesgo de desarrollo de ACV y disfunción cognitiva con un OR (*odds ratio*) de 8,3<sup>4,21</sup>.

La presencia de factores de riesgo cardiovasculares, HTA, dislipemia, hiperhomocisteinemia, la edad y sexo masculino son reconocidos como factores de riesgo no relacionados con la enfermedad que aumentan el riesgo de ACV y enfermedad cardiovascular<sup>22</sup>.

Los anticuerpos anti-Sm y la etnia (afroamericana), al igual que la edad más corta al diagnóstico, se han des-

cripto como factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones<sup>4</sup>.

En los trastornos psiquiátricos, la posibilidad de los anti-ENA, principalmente el anti-Ro, fue asociado a psicosis y el estrés psicosocial con mayor riesgo de depresión.

La edad, nivel educativo, hipertensión, depresión y/o estrés psicosocial han sido descriptos como factores no relacionados al LES que incrementan el riesgo de disfunción cognitiva<sup>4,23</sup>.

## Fisiopatogenia

Son múltiples los mecanismos involucrados en la patogenia de estos trastornos, como el efecto sostenido de las citoquinas sobre el endotelio vascular, la vasculopatía con trombosis y oclusión vascular, el daño causado por autoanticuerpos y la disfunción del eje neuroendocrino (**Figura 1**)<sup>4,8,24</sup>.

Las mediciones de anticuerpos cerebrales en suero pueden contribuir al diagnóstico y manejo temprano del NPSLE. Diversos estudios han señalado la participación de los anticuerpos anticardiolipinas, antirreceptor de glutamato anti-NR2, antiproteína P ribosomal y antigangliósido M1<sup>25,26</sup>.

La aparición de dichos anticuerpos pueden preceder al desarrollo de las manifestaciones neurológicas.

En población pediátrica se han hallado anticuerpos antigangliósido M1, antiproteína P ribosomal y anticardiolipinas IgM en un 83%, 50% y 16%, respectivamente, previo al inicio de las manifestaciones clínicas y durante el seguimiento, con niveles más altos en quienes desarrollaron algún síndrome<sup>25</sup>. Se evidenció además una seropositividad de los anticuerpos antigangliósido M1 significativamente más alta en pacientes con disfunción cognitiva<sup>26</sup>. Se han asociado los anticuerpos anti-P ribosomal con psicosis y depresión secundaria a lupus. Los anticuerpos antineuronales (sensibilidad 77%, especificidad 96%) también han sido asociados con cefaleas y convulsiones<sup>27</sup>. Otros anticuerpos detectados, como anti-GFAP (anticuerpos contra proteína-2 asociada a microtúbulos), proteína específica de las neuronas y de gran importancia en el control de la integridad del citoesqueleto y otras funciones neuronales, fueron relacionados con neuropsicosis, neuropatía y convulsiones. Sin embargo, no hay estudios a gran escala para evaluar la predicción de estos anticuerpos en el NPSLE. Es necesario el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica para el paso de los anticuerpos al intersticio neuronal, aunque se sabe que también existe producción intratecal de muchos de ellos<sup>28</sup>. Mediadores inflamatorios como las metaloproteinasas tienen un rol en la disrupción de dicha barrera y se ha visto un aumento de estos mediadores en suero y LCR de pacientes con NPSLE, especialmente con disfunción cognitiva<sup>23</sup>.

Los aPL se vincularon con manifestaciones focales del

NPSLE como ACV y convulsiones, pero niveles persistentemente elevados de estos anticuerpos se asociaron con declinación cognitiva<sup>4,29,30</sup>.

Los anticuerpos contra el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), subtipo 2, se encuentran con mayor densidad en el hipocampo y están vinculados con la memoria y aprendizaje. Se han hallado en LCR de pacientes con NPSLE y disfunción cognitiva<sup>19</sup>. Se ha evidenciado además que los anticuerpos anti-DNA de doble cadena también contribuyen a la apoptosis neuronal dado que estos reconocen el dominio extracelular de la subunidad del receptor NMDA, generando reacción cruzada. Este proceso apoptótico lleva a la pérdida de función neuronal, lo cual explica algunas de las manifestaciones del NPSLE<sup>31</sup>.

Los anticuerpos anti-Ro han sido reportados en altos títulos en muestras de suero y LCR de pacientes con NPSLE en comparación con individuos que presentan otras condiciones médicas. En estudios para identificar factores predictivos de daño NP en LES, se hizo seguimiento de una cohorte de 130 pacientes lúpicos encontrando que la etnicidad caucásica, la actividad de la enfermedad y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y anti-Ro constituían factores predictores independientes de daño NP significativo. Adicionalmente se encontró que individuos de sexo femenino con vasculitis y anti-Ro presentaban daño NP grave<sup>32</sup>.

Anormalidades difusas a nivel microvascular mediadas por complemento y activación de células endoteliales han sido detectadas en autopsias de pacientes con lupus y este tipo de injuria parecería ser independiente de la presencia de anticuerpos contribuyendo en la patogenia de la disfunción cognitiva<sup>23</sup>.

Las interleuquinas (IL) han sido relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad, considerándose como posible biomarcadores del NPSLE.

En un reporte realizado por Frago-Loyo et al., en el cual se midieron los niveles de las citoquinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10, así como TNF $\alpha$  e INF $\gamma$  y las quimiocinas en el LCR de pacientes con LES-NP, al momento de la hospitalización y seis semanas después (postratamiento), y se compararon con pacientes con LES sin historia de manifestaciones NP y pacientes sin enfermedades autoinmunes, se encontraron niveles elevados de expresión de IL-6, IL-8, IP-10, RANTES, MCP-1 y MIG en el LCR de pacientes con NPSLE en comparación con los otros dos grupos de estudio, cabe anotar que la IL-6 presentó mayor expresión. En la medición postratamiento (individuos en remisión) se evidenció una reducción de los valores de todas las moléculas cuya mayor expresión había sido significativa en la medición inicial. Este estudio no permitió asociar un patrón de citoquinas Th1/Th2 con las manifestaciones NP de los pacientes lúpicos<sup>33</sup>.

Las hormonas (estrógenos, prolactina, hormona liberadora de gonadotropinas y leptina) juegan un importan-

te papel como agentes inmunomoduladores. El efecto sostenido de las citoquinas, autoanticuerpos y la vasculopatía pueden afectar la normal respuesta del eje hipotálamo-hipofisario, siendo otro de los mecanismos del lupus neuropsiquiátrico.

## Diagnóstico

A pesar de los criterios propuestos, el diagnóstico del NPSLE es difícil y necesita de un abordaje multidisciplinario ya que presenta una etiopatogenia compleja, presentación clínica muy variada y en algunos casos un curso impredecible. Las pruebas imagenológicas, EMG, exámenes de LCR y de laboratorio realizadas no son específicos de NPSLE por lo tanto, el diagnóstico dependerá finalmente del juicio clínico y de la exclusión de otras causas que puedan explicar los síntomas neuropsiquiátricos (**Tabla 2**).

La evaluación de los signos y síntomas sugestivos de enfermedad neuropsiquiátrica por LES no difiere del de los pacientes sin LES. Deberán evaluarse otros parámetros de actividad de la enfermedad tanto clínicos como serológicos (presencia de anti-DNA, consumo de complemento, positividad de anticuerpos antifosfolípidos). El resto de los anticuerpos descriptos no están disponibles habitualmente en la práctica clínica y presentan baja sensibilidad<sup>4</sup>.

Anormalidades inespecíficas del LCR suelen hallarse en NPSLE activo, pleocitosis 22-36%, aumento de proteínas (usualmente entre 70-110 mg/dl) en un 30-66%, descenso de glucosa (usualmente 30-40 mg/dl) en un 8-42%. Es importante su estudio para exclusión de causas infecciosas<sup>4</sup>.

Anormalidades en RMI suelen ser hallazgos frecuentes en pacientes asintomáticos. Lesiones focales hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR a nivel subcortical y periventricular sin realce con contraste son las más frecuentemente descriptas con una especificidad 60-82%, con una correlación positiva con la edad, duración de la enfermedad, hipertensión, aPL, enfermedad valvular cardíaca<sup>34,35</sup>.

Para la valoración del compromiso cognitivo el ACR propuso una batería de pruebas para la evaluación de las distintas áreas<sup>2</sup>. Se definió como déficit cognitivo: valores de 2 o más DS comparada con la media de población normal en los dominios de atención, memoria y destreza psicomotora. La declinación cognitiva: valores entre 1,5 a 1,9 DS comparada con la media. Declinación focal si el compromiso ocurre en 1 o más medidas dentro de un dominio y multifocal si se afectan más de 2 dominios<sup>17</sup>.

El grupo de estudio SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) revisó en 2011 los criterios diagnósticos ACR 1991, la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos y se agregaron siete nuevos criterios. En el compromiso neurológico se incluyó:

- Mononeuritis múltiple.
- Mielitis.
- Neuropatía craneal o periférica.
- Síndrome confusional agudo.

No se incluyeron otras manifestaciones NP debido a la ausencia de especificidad de la mayoría de ellas en el LES<sup>36</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento del NPSLE continúa siendo empírico y basado en la experiencia de expertos debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados a gran escala<sup>37</sup>. Incluye el tratamiento sintomático apropiado según cada manifestación y la corrección de los factores desencadenantes o agravantes<sup>4</sup>. El tratamiento específico dependerá de los mecanismos etiopatogénicos intervinientes, antiinflamatorios y/o tromboticos.

Las recomendaciones EULAR para el manejo del NPSLE enfatizan en la necesidad de tratamiento antiagregante/anticoagulante ante la presencia de aPL especialmente en los cuadros que con mayor frecuencia asocian estos anticuerpos, ACV, convulsiones, mielopatía, corea y disfunción cognitiva<sup>4</sup>.

### Manifestaciones menores

Los cuadros de cefalea, ansiedad, depresión y déficit cognitivos leves a menudo se benefician solo con el tratamiento sintomático. Solo en los casos de convulsiones refractarias es necesario el agregado de corticoides y/o inmunosupresores. En los déficits cognitivos la intervención psicosocial-educativa grupal puede mejorar la memoria y el desarrollo para las actividades de la vida diaria. Los trastornos cognitivos subclínicos solamente detectados por los *test* neuropsicológicos son frecuentes en los pacientes con LES, habitualmente asociados a lesiones focales hiperintensas subcorticales y a la presencia de aPL, en cuyo caso debería considerarse la terapia antiagregante, y para los casos de progresión de las lesiones o el desarrollo de manifestaciones cognitivas más severas, la terapia anticoagulante, especialmente en menores de 40 años<sup>4,37</sup>.

### Manifestaciones severas

Para el compromiso severo del SNC, el uso de corticoides solos o en combinación con inmunosupresores está ampliamente indicado.

Barile-Fabris et al. comunicaron los datos de un pequeño estudio clínico controlado aleatorizado donde incluyeron 32 pacientes con manifestaciones severas tratados con metilprednisolona (MP) 3 g endovenosos (EV) seguidos con ciclofosfamida (CY) EV (0,75 g/m<sup>2</sup>) mensualmente *vs.* MP mensualmente por 4 meses y luego bimensualmente por 6 meses durante el primer año como terapia de inducción y luego CY o MP cada

**Tabla 1.** Clasificación de las manifestaciones NPSLE.

Central	Periférico	Focal	Difuso
Meningitis aséptica	Síndrome de Guillain Barré	Enfermedad cerebrovascular	Meningitis aséptica
Enfermedad cerebrovascular	Neuropatía autonómica	Convulsiones	Síndrome desmielinizante
Síndrome desmielinizante	Mononeuropatía	Mielopatía	Cefalea
Cefalea	<i>Miastenia gravis</i>	Neuropatía craneal	Síndrome confusional agudo
Trastornos del movimiento	Polineuropatía	Trastornos del movimiento	Trastornos de ansiedad
Mielopatía	Plexopatía	Polineuropatía	Disfunción cognitiva
Convulsiones	Neuropatía craneal	Mononeuropatía	Trastornos del humor
Síndrome confusional agudo		<i>Miastenia gravis</i>	Psicosis
Trastornos de ansiedad		Neuropatía autonómica	
Disfunción cognitiva		Plexopatía	
Trastornos del humor		Síndrome de Guillain Barré	
Psicosis			

3 meses por un año; se vio que la CY es más efectiva en el tratamiento agudo del NPSLE severo<sup>38</sup>.

Boumpas et al. demostraron que los pulsos de ciclofosfamida son una terapia adyuvante efectiva para el manejo del NPSLE<sup>39</sup>. El régimen inmunosupresor que ha mostrado ser más efectivo es la CY (0,75-1 mg/m<sup>2</sup>) administrado EV mensualmente por al menos 2 meses como lo describen los investigadores del NIH<sup>37</sup>. El régimen St Thomas` Hospital CY (500 mg) quincenalmente al menos 3, seguidos por pulsos mensuales por 6 meses demostró ser efectivo con menor efectos adversos para pacientes con NPSLE comparado con el régimen NIH<sup>37,40</sup>. Petri et al. comunicaron el uso de 50 mg/kg CY por 4 días consecutivos seguido de estimulantes de colonias en 14 pacientes con manifestaciones refractarias a corticoides y drogas inmunosupresoras, tres de los cuales presentaban compromiso del SNC; 2 tuvieron respuesta completa y uno respuesta parcial<sup>41</sup>.

### Plasmaféresis

Debe ser considerada en los casos refractarios al tratamiento con esteroides y CY, con altos niveles de inmunocomplejos circulantes y como terapéutica adyuvante<sup>37,42</sup>.

### Inmunoglobulina EV

Se ha propuesto con éxito el uso de inmunoglobulinas (Igs) en el tratamiento de varias enfermedades neurológicas autoinmunes, pero existen pocos reportes en NPSLE. Debería recomendarse en manifestaciones severas refractarias a los tratamientos convencionales o

**Tabla 2.** Causas secundarias de trastornos NP<sup>4</sup>.

Infecciones.
Metabólicos/endocrinos: uremia, hipoglucemia, déficits vitamínicos, trastornos tiroideos, hipokalemia.
Medicación e interacciones.
Tumores y otras lesiones estructurales.
Hipertensión endocraneana benigna.
Trastornos psiquiátricos primarios o inducidos por drogas (incluidos antimaláricos, antiinflamatorios y corticoides para psicosis).
Síndromes desmielinizantes: esclerosis múltiple, síndrome de Miller-Fisher.
Meningitis aséptica por AINE.

toxicidad por estos, embarazadas y casos de neuropatías periféricas severas<sup>4,37,42</sup>.

### Otros

La azatioprina es utilizada como terapia de mantenimiento en casos menores severos y como ahorrador de corticoides en varios síndromes como neuropatías, convulsiones, desórdenes psiquiátricos y estado confusional agudo<sup>4</sup>. Varios estudios han mencionado el uso de rituximab en casos de NPSLE refractario, con diferentes esquemas de administración, en pacientes con altos niveles de actividad, evidenciando una rápida mejoría en las manifestaciones NP<sup>43-45</sup>.

### Conclusión

El lupus neuropsiquiátrico presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas cuyo abordaje debe ser multidisciplinario dada la complejidad de mecanismos intervinientes. La prevalencia varía según los estudios entre un 12 a 95%, pudiéndose presentar incluso en ausencia de otras manifestaciones de actividad de la enfermedad.

En el 50-60% de los casos ocurren al diagnóstico de la enfermedad o dentro del primer año ocasionando un mayor grado de morbimortalidad sobre todo cuando se presentan a edades más tempranas. Los eventos neuropsiquiátricos reportados en distintos estudios indican que la cefalea, trastornos del ánimo, convulsiones, disfunción cognitiva, ansiedad, enfermedad cerebrovascular, estado confusional agudo, polineuropatía y mononeuropatía son los más frecuentes, y los 10 síndromes NP restantes tienen una prevalencia < 2%.

Se han identificado diversos factores de riesgo específicos y no específicos del LES para el desarrollo de manifestaciones NP. La comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos intervinientes es importante para el abordaje terapéutico. Una serie de autoanticuerpos ha sido asociada con distintas manifestaciones clínicas, si bien en la práctica no suelen utilizarse. Los aPL han sido asociados con diversas manifestaciones como ACV/AIT, convulsiones, mielitis transversa, corea, trombosis venosa del SNC, migraña y déficit cognitivos severos. La identificación de estos anticuerpos implica la indicación de terapia antiagregante/anticoagulante según el caso.

El desarrollo de una nomenclatura estandarizada ha he-

cho posible el reconocimiento y estudio de los diferentes síndromes NP. Sin embargo, no hay estudios a gran es-

cala para el tratamiento del NPSLE y este continúa siendo basado en la experiencia clínica y opinión de expertos.

## Bibliografía

1. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36: 1449-59.
2. ACR ad HOC Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599-608.
3. Yu HH, Lee JH, Wang LC, Yang YH, Chiang BL. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20 years study. *Lupus* 2006; 15: 651-7. Review.
4. Bertias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2074-82.
5. Muscal E, Brey RL. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *NeuroClin* 2010; 28: 61-73.
6. Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001; 45: 419-23.
7. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, 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.
8. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. An international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 265-73.
9. Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 721-9.
10. Chang ER, Pineau CA, Bernatsky S, et al. Risk for incident arterial or venous vascular events varies over the course of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1780-84.
11. Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ, et al. A Meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 2004; 127: 1200-9.
12. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 829-34.
13. Mok CC, Lau CS, Chan EY, et al. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment and outcome. *J Rheumatol* 1998; 25: 467-73.
14. Omdal R, Mellgren SI, Husby G, et al. A controlled study of peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand* 1993; 88: 41-6.
15. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA, et al. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 822-9.
16. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 1776-81.
17. Mikdashi J, Esdaile J M, Alarcón GS, et al. Ad Hoc Committee on lupus response criteria: cognition Sub-committee. Proposed response for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Lupus* 2007; 16: 418-25.
18. Alarcon GS, Cianfrini L, Bradley LA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. X. Measuring cognitive impairment with the cognitive symptoms inventory. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 310-19.
19. Denburg SD, Denburg DJ. Cognitive dysfunction and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12: 883-90.
20. Kosora E, Arciniegas DB, Filley CM, et al. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3286-98.
21. Roldan CA, Geland EA, Qualls CR, et al. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Cardiol* 2005; 95: 141-7.
22. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996; 348: 1120-4.
23. Tomietto P, Annese V, D'agostini S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1461-72.
24. Maldonado Cocco JA. *Reumatología*, Buenos Aires, Argentina: Ediciones Azurras 2010, 304-5.
25. Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, et al. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunology* 2010; 227: 195-201.
26. Galazzi M, Annunziata P, Sebastiani GD, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: clinical, serological, and HLA class II gene associations. *European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. J Rheumatol* 2000; 27: 135-41.
27. Zhang X, Shu H, Zhang F, et al. Cell-ELISA detection of antineuronal antibodies in central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 530-2.
28. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 2000; 9: 498-503.
29. Shoenfeld Y, Lev S, Blatt I, et al. Features associated with epilepsy in the antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 2004; 31: 1344-8.
30. Leritz E, Brandt J, Minor M, et al. Neuropsychological functioning and its relationship to antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 527-33.
31. Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, et al. NeuroLupus is associated with anti-ribosomal p protein antibodies: an inception cohort study. *J Autoimmun* 2009; 32: 79-84.
32. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1555-60.
33. Fragoso-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narvaez A, et al. Effect of severe neuropsychiatric manifestations on short-term damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007; 34: 76-80.
34. Jennings JE, Sundgren PC, Attwood J, et al. Value of MRI of the brain in patients with systemic lupus erythematosus and neurologic disturbance. *Neuroradiology* 2004; 46: 15-21.
35. Welsh RC, Rahbar H, Foerster B, et al. Brain diffusivity in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with new acute neurological symptoms. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 541-51.
36. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-86.
37. Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta M. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Current Pharmaceutical Design* 2008; 14: 1261-69.
38. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 620-5.
39. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 1991; 81: 975-84.
40. Ramos PC, Mendez MG, Ames PR, et al. Pulse cyclophosphamide

- in the treatment of neuropsychiatric lupus erythematosus systemic. *ClinExpRheumatol* 1996; 14: 295-9.
41. Petri M, Jones RJ, Brodsky RA, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell trasplantation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 166-73.
  42. Bortoluzzi A, Padovan M, Farina I, Galuppi E, De Leonardis F, Govoni M. Therapeutic strategies in severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: experience from a tertiary referral centre. *Reumatismo* 2012;64: 350-9.
  43. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann RheumDis* 2007; 66: 470-5.
  44. Saito K, Nawata M, Nakayamada S, et al. Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous systemic involvement. *Lupus* 2003; 12: 798-800.
  45. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus. Result from 136 patients from the french autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2458-66.