

MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS COMO DEBUT DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO ASOCIADO A SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDICO: REPORTE DE UN CASO

NEUROPSYCHIATRIC MANIFESTATIONS AS ONSET OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A CASE REPORT

AUTORES: RICARDO MENDEZ RENGEL*, HERNÁN M GAVIÑO**, TOMAS GILLIGAN**, NADIA GAETO**, SABRINA PORTA*, M NATALIA TAMBORENEA*.

LUGAR DE TRABAJO: HOSPITAL GENERAL DE AGUDOS CARLOS G. DURAND - UNIDAD DE REUMATOLOGÍA - SERVICIO DE PEDIATRÍA- AV. DIAZ VELEZ 5044-C.P. 1405 - CABA, ARGENTINA.

*UNIDAD DE REUMATOLOGÍA HOSPITAL CARLOS G. DURAND

**SERVICIO DE PEDIATRIA HOSPITAL CARLOS G. DURAND



ABSTRACT:

INTRODUCTION: Patients with SLE may experience a variety of neurological and psychiatric manifestations, collectively called NPSLE, which are responsible for significant morbidity and mortality (12). The prevalence of NPSLE varies widely, from 21% to 95% in various cohorts (6), in part due to the heterogeneity of the manifestations and definitions used. In NPSLE, attribution of neuropsychiatric events to lupus warrants thorough investigation and exclusion of alternative causes.

OBJECTIVE: to perform a bibliographic review of neuropsychiatric manifestations in Lupus based on a clinical case.

CASE REPORT: We present the case description of a 15-year-old patient, with no clinical history, who during a visit to a relative hospitalized in this hospital presented a generalized crisis.

CONCLUSION: Neuropsychiatric involvement in SLE presents a significant challenge in clinical practice due to its complex nature and the diversity of manifestations, which translates to high morbidity and mortality and necessitates an exhaustive differential diagnostic process.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los pacientes con LES pueden experimentar una variedad de manifestaciones neurológicas y psiquiátricas, denominadas colectivamente NPSLE, las cuales son responsables de una morbilidad y mortalidad significativas (12). La prevalencia de NPSLE varía ampliamente, desde un 21% hasta un 95% en diversas cohortes (6), en parte debido a la heterogeneidad de las manifestaciones y las definiciones utilizadas. En la NPSLE, la atribución de eventos neuropsiquiátricos al lupus justifica una investigación exhaustiva y la exclusión de causas alternativas.

OBJETIVO: Realizar una revisión bibliográfica de las manifestaciones neuropsiquiátricas en Lupus a propósito de un caso clínico.

REPORTE DE CASO: Presentamos la descripción del caso de una paciente de 15 años, sin antecedentes clínicos, quien durante una visita a un familiar hospitalizado en este hospital presentó una crisis generalizada.

CONCLUSIÓN: La afectación neuropsiquiátrica en el LES plantea un reto significativo en la práctica clínica debido a su

naturaleza compleja y la diversidad de manifestaciones, lo que se traduce en una elevada morbilidad y la necesidad de un exhaustivo proceso de diagnóstico diferencial.

Keywords: systemic lupus erythematosus, neuropsychiatric symptoms

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico, síntomas neuropsiquiátricos

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune idiopática crónica que afecta a varios órganos, incluido el sistema nervioso central. Los pacientes con LES también pueden presentar numerosas manifestaciones neuropsiquiátricas. Estas manifestaciones se denominan lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NPSLE). El NPSLE afecta tanto al sistema nervioso central (SNC) como al sistema nervioso periférico (SNP) y puede presentarse de modo heterogéneo como disfunción cognitiva, síndromes cerebrales orgánicos, delirio, convulsiones, psicosis entre otros síntomas y signos (20). Las estimaciones de incidencia y prevalencia de los síntomas neurológicos y psiquiátricos entre los pacientes con LES varían mucho, debido en gran parte a la heterogeneidad en las definiciones y metodología (11). El compromiso del sistema nervioso generalmente ocurre temprano en el curso del LES, y en el 39 a 50% de los pacientes es la forma de presentación de la enfermedad (9).

La presentación de síntomas neurológicos en el LES representa un desafío clínico, y obliga a

descartar infecciones, fármacos, trastornos metabólicos o el impacto psicológico de la enfermedad crónica. Representando solo una minoría de los síntomas neuropsiquiátricos vinculados a la inflamación por LES (5).

En 1999, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) propuso un conjunto de definiciones para 19 síndromes de NPSLE, con la intención de homogenizar la terminología para fines de investigación y práctica clínica (14). Así, estos síndromes se dividieron en centrales (un total de 12) y periféricos (un total de 7), así como en afectación focal o difusa (21). Tabla 1

CASO CLINICO

Paciente de sexo femenino de 15 años, sin antecedentes clínicos, que durante acompañamiento a su padre quien se realiza diálisis en este centro hospitalario, presenta evento crítico de características tónico clónicas, subintrantes. No responde a primera y segunda línea de tratamiento (benzodiacepinas y difenilhidantoína), requiriendo impregnación con fenobarbital ev. Sin requerimiento de ARM, ni otra sedación, con escala de coma de Glasgow 15/15. Al interrogatorio refiere fatiga y poliartralgias de 3 meses de evolución, al examen físico por sistemas se evidencia presencia de úlceras orales, sin sinovitis articular.

Valorada por neurología, los datos positivos al examen neurológico fueron: presencia de adinamia, bradilalia, bradipsiquia, alucinaciones visuales, disgrafia con aumento de la proporción en las letras, con pérdida de alineación y forma (imagen 1), fuerza muscular 5/5, reflejos osteotendinosos 2/4, sin signos piramidales, romberg negativo, marcha eubasica. Valorada por Psiquiatría, con episodios marcados de desorientación y comportamiento desorganizado de tipo fluctuante, se evidencia curso del pensamiento enlentecido, no se observan alteraciones sensorio-perceptivas, aunque no se descartan, refiere dificultad en conciliar el sueño.

En los estudios complementarios presento los siguientes resultados; punción lumbar con estudio citoquímico sin células inflamatorias, bacteriológico y panel reacción en cadena de polimerasa (PCR) negativo para Meningitis.

Estudios complementarios: Tomografía simple de encéfalo; Resonancia magnética simple y con contraste de encéfalo (RNM), Angio RNM de encéfalo, electroencefalograma, todos estos estudios sin alteración, ecocardiograma transtorácico con derrame pericárdico laminar.

En el laboratorio dentro de los datos positivos, Hb 10 g/dl, Hto 34%, VCM 88, HCM 29, plaquetas 81.000, KPTT 76 (no corrige con plasma normal), FAN 1:1280 (VR: 1:80) patrón nuclear moteado discreto, Anti-Ds DNA 1:20 (VR 1:10) c3: 95 mg/dl (VR 81-157 mg/dl) c4: 4 (VR 13-39 mg/dl), Anticuerpo Anti P ribosomal: positivo, Anti beta 2 glicoproteína IgG: 207 (positivo), Anticoagulante lúpico: positivo, a las 12 semanas se repite anticuerpos para SAF con anticoagulante lúpico y anti-β2 glicoproteína IgG positivo confirmándose el diagnóstico de Síndrome Antifosfolípido.

Se confirma el diagnóstico de LES y se calculó la actividad de la enfermedad con SLEDAI 2 K, con puntaje de 39 (VR < 10 puntos), dado por la presentación de los siguientes parámetros: convulsiones, psicosis, síndrome cerebral orgánico, cefalea, artritis, úlceras en mucosas, anti Ds-DNA positivo, complemento bajo, trombocitopenia, por lo que se interpreta como actividad grave de la enfermedad.

Recibió dos ciclos de pulsos de corticoide con metilprednisolona 500 mg/d endovenoso por 3 días, con desaparición de las úlceras en mucosa oral, artalgias y mejoría parcial de los síntomas neurológicos, pero con persistencia de crisis convulsiva, disgrafia, bradipsiquia, bradilalia, episodios de desorientación y agitación.

Se cataloga a paciente con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico asociado a Síndrome Antifosfolipídico con síntomas neuropsiquiátricos graves. Ante la ausencia de manifestaciones tromboticas por imagen cerebral, se interpreta el Síndrome Antifosfolipídico como no trombotico. Por todo lo mencionado se decide iniciar terapia biológica con Rituximab, se infunde 1 gramo endovenoso en el día 0 y 15, asociado a aspirina 100 mg día.

Luego del primer pulso de Rituximab la paciente vuelve a presentar crisis convulsiva generalizada que cede con la administración de levetiracetam en impregnación y síndrome conversivo definido

Tabla 1 Síndromes neuropsiquiátricos acorde al Colegio Americano de Reumatología 1999

		Sistema Nervioso Central	Sistema Nervioso Periférico
Síndromes Neurológicos	Focal	1. Meningitis Aséptica 2. Enfermedad Cerebro vascular 3. Síndrome desmielinizante 4. Cefalea 5. Desórdenes de movimiento 6. Mielopatía 7. Convulsiones	13. Síndrome de Guillan Barre 14. Desorden autonómico 15. Mononeuropatía (simple-múltiple) 16. Miastenia gravis 17. Neuropatía Craneal 18. Plexopatía 19. Polineuropatía
Síndromes Psiquiátricos	Difuso	8. Estado confusional agudo 9. Desorden de ansiedad 10. Disfunción cognitiva 11. Desorden del estado de ánimo 12. Psicosis	

por el servicio de Psiquiatría, que requiere la administración de sertralina y risperidona, posterior a lo cual se evidencia leve mejoría de los síntomas neuropsiquiátricos. Al día 15 se infunde segunda dosis de Rituximab, luego del cual la paciente comienza a experimentar mejorías significativas en la lectura, escritura (imagen 2) y comportamiento, no repite episodios convulsivos y se inicia descenso de medicación. Por parte de neurología se inicia ácido valproico como estabilizador de estado de ánimo y para control de convulsiones, con suspensión paulatina de levetiracetam, por parte de psiquiatría se mantiene con sertralina y risperidona, por reumatología se mantiene con hidroxiclороquina, ácido acetilsalicílico, dosis decrecientes de corticoide vía oral, e inicio de Micofelonato Mofetilo hasta la dosis de 2 gr día.

DISCUSION

La heterogeneidad de los síntomas neuropsiquiátricos (NPSLE) es amplia en el LES, y el diagnóstico sigue siendo un desafío en ausencia de marcadores diagnósticos fiables para cada tipo de manifestación clínica. Los mediadores inmunes del NPSLE incluyen genes, citocinas, quimiocinas, células y anticuerpos. En el año de 1999 el ACR agrupa los NPSLE en manifestaciones del Sistema Nervioso Central y Periférico (13). Las primeras representan el 90% de los síndromes, siendo las manifestaciones más frecuentes cefalea, depresión, ansiedad y los trastornos neurocognitivos. A pesar del creciente número de biomarcadores y autoanticuerpos que han sido probados, además de avances en técnicas de imagen, todavía no hay un estándar de oro para el diagnóstico de NPSLE, el

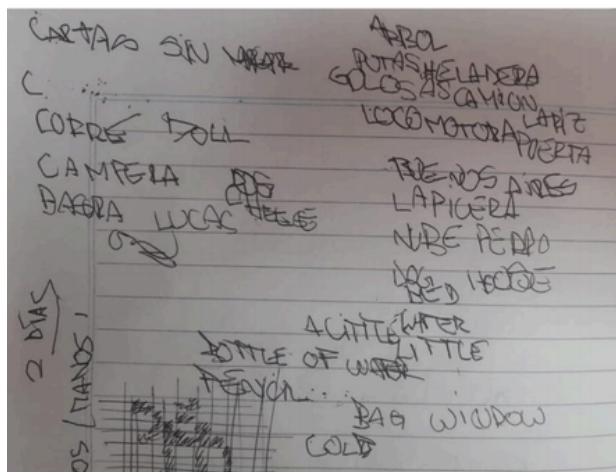


Imagen 1: disgrafía

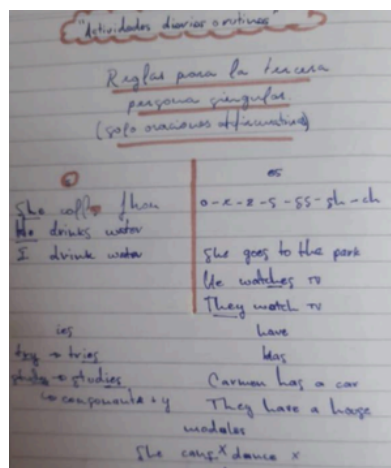


Imagen 2: escritura luego del segundo pulso de Rituximab

cual sigue siendo de exclusión luego de haber descartado infecciones, causas metabólicas y psiquiátricas puras.

Destacamos el rol de los exámenes complementarios en la estrategia diagnóstica y en vistas al seguimiento. Dentro de éstos, la RM de cerebro es el estudio de elección, aunque puede presentarse normal hasta en el 40% de los casos, igual a lo evidenciado en nuestra paciente, la cual no presento alteraciones cerebrales en imagen (18,22). Se ha propuesto que los métodos avanzados de neuroimagen basados en la resonancia magnética (imágenes ponderadas por difusión, espectroscopia por resonancia magnética de protones e imágenes por transferencia magnética) y las pruebas de imagen nuclear (tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único) sean útiles para la identificación de la afectación de NPSLE en pacientes con LES; sin embargo, la relevancia clínica de estas pruebas en pacientes individuales requiere más evidencia y validación. Los estudios electrofisiológicos se utilizan cuando se sospecha clínicamente convulsiones y neuropatías. Estas pruebas ayudarán en el proceso de diagnóstico del síndrome neurológico; sin embargo, no hay signos específicos para NPSLE. Las alteraciones de la electroencefalografía pueden ser de alguna manera útiles para guiar la terapia. Los patrones epileptiformes típicos están presentes en menos de la mitad de los pacientes con LES con convulsiones, lo que puede ser predictivo de la recurrencia de las convulsiones (2,8).

Una característica predominante del LES es la participación del sistema inmunológico y la producción de autoanticuerpos. Los mediadores inmunes del NPSLE son bastante extensos e incluyen autoanticuerpos, citocinas y quimiocinas. Los autoanticuerpos pueden provocar daño neuronal y promover la patogénesis del NPSLE. Se han reportado más de 116 anticuerpos para LES, y al menos 11 anticuerpos cerebrales específicos y 9 sistémicos se han asociado con NPSLE (15,19). Sin embargo, ninguno de estos autoanticuerpos tiene implicaciones definitivas en la patogénesis del NPSLE, y su asociación sigue siendo controvertida (17). Los anticuerpos cerebrales específicos

asociados con NPSLE incluyen Anticuerpo antineuronales, Anticuerpo reactivos (BRAA), Anticuerpo anti-receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), anticuerpo anti-microtúbulos de proteína 2 (MAP-2) entre otros (1). Los anticuerpos sistémicos incluyen antifosfolípidos (aPL)/cardiolipina (aCL), anticoagulante lúpico (LAC), anti-beta 2-glicoproteína (2GPI), anticuerpo anti-P ribosomal (anti-P), anti-Ro, anti-Sm, anticuerpo antiendoteliales (AECA), anticuerpo antiserina proteinasa (anti-PR3/C-ANCA) y anticuerpo anti-Nedd. Dentro de éstos, cabe destacar el rol del anticuerpo anti P-Ribosomal, relacionado fundamentalmente con manifestaciones psiquiátricas como psicosis, depresión y disfunción cognitiva, el cual resulto positivo en el caso de nuestra paciente.

El tratamiento implica determinar la naturaleza inflamatoria o vascular de las manifestaciones, si bien frecuentemente no es sencillo diferenciar unas de otras. Así mismo podríamos decir que se debe pensar el tratamiento de esta entidad en función de los síntomas que presente cada paciente debido a la gran variabilidad clínica que puede tener esta enfermedad. En el caso de nuestra paciente se catalogó el NPSLE de tipo inflamatorio ante la ausencia de trombosis e isquemia cerebral por RNM y angio RNM, con lo que se inició aspirina la cual inhibe la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1), que reduce la producción de tromboxano A2, un mediador protrombótico. Este previene la agregación plaquetaria y reduce el riesgo de trombosis arterial y venosa, que puede causar accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio u otras complicaciones neurológicas en pacientes con NPSLE (3,4).

CONCLUSIONES

Los inmunosupresores son la base del tratamiento, el cual consiste en emplear Metilprednisolona asociado a inmunosupresor intravenoso como Ciclofosfamida o Rituximab en pulsos como terapia de inducción seguida de otro fármaco como terapia de mantenimiento en base a inmunosupresores y corticoides en pauta descendente (10,16). Las dosis de metilprednisolona de 250 -500 mg/d y Rituximab a dosis fijas de 1000mg en pulsos al día 0 y 15 se

ajustaron a las pautas de la EULAR para el manejo de lupus neuropsiquiátrico (7). Cabe destacar que la depleción de linfocitos B alcanza su nadir a los 15 días, momento en el tiempo de evolución clínica donde se evidencio mejoría en la función cognitiva, cese de convulsiones y mejora de la escritura, con ausencia de disgrafía. El tratamiento de mantenimiento suele realizarse con Azatioprina o Micofenolato de Mofetilo, asociado a Hidroxicloroquina y la menor dosis posible de glucocorticoides. En relación a este último, es aconsejable llegar a dosis de mantenimiento de Prednisona o equivalente menores o iguales a 5 mg/día dentro de los primeros tres meses de tratamiento.

Por último, cabe mencionar el manejo no inmunosupresor de estos pacientes y el uso de antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos y medicamentos anticonvulsivantes a menudo se requieren de sostén hasta que los inmunosupresores hagan efecto, además las intervenciones no farmacológicas, entre estas el seguimiento por neuropsicología y terapia de rehabilitación con apoyo de trabajo social desempeñan un papel fundamental en el tratamiento del Lupus Neuropsiquiátrico.

Conflictos de Interés: Los autores del artículo declaran que no hay ningún conflicto de interés al publicar el manuscrito en la Revista.

Recibido: 17/03/2025 - Aceptado: 03/04/2025

Bibliografía

- Andman-Goddard, G.; Chapman, J.; Shoenfeld, Y. Autoantibodies Involved in Neuropsychiatric SLE and Antiphospholipid Syndrome. *Semin. Arthritis Rheum.* 2007; 36, 297-315. [CrossRef] [PubMed]
- Appenzeller S, Cendes F, Costalat LT. Epileptic seizures insystemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2004;63(10):1808-12.
- Arnaud, L.; Mathian, A.; Devilliers, H.; Ruffatti, A.; Tektonidou, M.; Forastiero, R.; Pengo, V.; Lambert, M.; Lefevre, G.; Martinez Zamora, M.A.; et al. Patient-Level Analysis of Five International Cohorts Further Confirms the Efficacy of Aspirin for the Primary Prevention of Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Antibodies. *Autoimmun. Rev.* 2015; 14, 192-200.
- Arnaud, L.; Mathian, A.; Ruffatti, A.; Erkan, D.; Tektonidou, M.; Cervera, R.; Forastiero, R.; Pengo, V.; Lambert, M.; Martinez- Zamora, M.A.; et al. Efficacy of Aspirin for the Primary Prevention of Thrombosis in Patients with Antiphospholipid Antibodies: An International and Collaborative Meta-Analysis. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13, 281-291. [CrossRef]
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric mani- festations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82.
- Brey RL, Holliday SL, Saklad AR et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-20.
- Farinha F, Abrol E, Isemer DA. Biologic therapies in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2016) 25, 1278-79.
- Gonzalez-Duarte A, Cantu-Brito CG, Ruano-Calderon L, Garcia-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol.* 2008;59(6):320-3.
- Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diag- nosis of systemic lupus erythematosus: an international incep- tion cohort study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):265-73.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MC, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2121-31.
- Jeltsch-David H, Muller S. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(10):579-96.
- Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part I: Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:605-18.
- Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and Prevalence of Major Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A 3-Year Prospective Study of 370 Patients. *PLoS One.* 2013;8 (2):1-8
- Liang MH, Corzilius M, Bae SC, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- Liu, Y.; Tu, Z.; Zhang, X.; Du, K.; Xie, Z.; Lin, Z. Pathogenesis and Treatment of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022, 10, 998328.
- Martin-Suarez I, D'Cruz D, Mansoor M, Fernandes AP, Khamashta MA, Hughes GR V. Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(8):481-7.
- Saleki, K.; Shirzad, M.; Banazadeh, M.; Hosein Mohamadi, M.; Alijanizadeh, P.; Javanmehr, N.; Pourahmad, R.; Shakeri, M.; Nikkhoo Amiri, R.; Payandeh, P.; et al. Lupus and the Nervous System: A Neuroimmunological Update on Pathogenesis and Management of Systemic Lupus Erythematosus with Focus on Neuropsychiatric SLE. In *Systemic Lupus Erythematosus-Pathogenesis and Management*; IntechOpen: London, UK, 2022.
- Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, Espinosa G, Giles I, Rahman A, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun Rev.* 2015;14(2):153-9.
- Sciascia, S.; Bertolaccini, M.L.; Roccatello, D.; Khamashta, M.A.; Sanna, G. Autoantibodies Involved in Neuropsychiatric Manifestations Associated with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J. Neurol.* 2014, 261, 1706-1714. [CrossRef]
- Schwartz, N.; Stock, A.D.; Putterman, C. Neuropsychiatric Lupus: New Mechanistic Insights and Future Treatment Directions. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2019, 15, 137-152.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608.
- Zardi EM, Taccone A, Marigliano B, Margiotta DP, Afeltra A. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Tools for the diagnosis. *Autoimmun Rev.* 2014 Aug;13(8):831-9.