



Editorial

Manifestaciones neuropsiquiátricas en lupus eritematoso generalizado: bases fisiopatogénicas y terapéuticas

Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Physiopathogenic and therapeutic basis

Georgina Aguilera-Pickens y Carlos Abud-Mendoza*

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central «Dr. Ignacio Morones Prieto», Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

El lupus eritematoso generalizado (LEG) afecta por lo menos al 0,1% de la población mundial¹; sus expresiones neuropsiquiátricas se compilaron por la ACR en 19 síndromes, que van desde cefalea vascular y alteraciones de ánimo hasta trastornos cognitivos y otros graves y discapacitantes, como la mielitis transversa, y tienen bases fisiopatogénicas definidas, que conllevan a tratamiento dirigido, pero representan un reto de diagnóstico y frecuentemente terapéutico².

La prevalencia de lupus eritematoso generalizado neuropsiquiátrico (LEG-NP) varía del 37 a 95%³, dependiendo de las definiciones, los diseños heterogéneos (prospectivo o retrospectivo), la población estudiada (adulto o pediátrica), la raza, la duración, la gravedad y el seguimiento⁴. Las manifestaciones más prevalentes incluyen alteraciones cognitivas (55-80%), cefalea (24-72%), trastornos de ánimo (14-57%), apoplejías (5-18%), convulsiones (6-51%), polineuropatía (3-28%), ansiedad (7-24%) y psicosis (8%). El resto de los síndromes tienen prevalencias $\leq 1\%$ ². Las alteraciones cognitivas no se relacionan con el tiempo evolución, la actividad o el tratamiento; predomina la disminución de la atención, la memoria (particularmente visoespacial) y la disfunción ejecutiva⁵. Pueden asociarse a demencia de grado variable en el 25% y la mayoría tiende a mejorar con tratamiento⁶. De las alteraciones psiquiátricas, destacan la depresión mayor, las alucinaciones auditivas y los trastornos de ansiedad⁵. La mielitis transversa (MT) es rara pero muy grave; se presenta en los primeros 5 años de evolución. El 50% de los pacientes comienzan con ella y recurre en el 21-55%; la quinta parte (21%) no mejora o presenta deterioro⁷. Las convulsiones frecuentemente acompañan a otras manifestaciones del LEG, pero pueden ocurrir como evento aislado, más frecuentes en jóvenes y asociadas con anticuerpos antifosfolípido (APL)^{8,9}.

El diagnóstico es clínico y se apoya adicionalmente en estudios de laboratorio, imagen y evaluación neuropsiquiátrica. Representa un reto diagnóstico, ya que ninguno de los síndromes es exclusivo

de LEG y hasta en el 41% se atribuye a otras causas; específicamente es necesario descartar infección del sistema nervioso central, uremia, púrpura trombocitopénica trombótica, encefalopatía posterior reversible, psicosis esteroidea e hipertensión⁶. La resonancia magnética (RM) es el estudio de elección¹⁰; detecta lesiones focales en la sustancia blanca subcortical y/o periventricular (15-60%), hiperintensidades en la sustancia gris (24-30%), atrofia, dilatación ventricular e infartos, aunque el 30-40% de LEG-NP tiene RM normal¹¹. La tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada por emisión de fotones simples o únicos detectan áreas de hipometabolismo e hipoperfusión, y tienen mejor sensibilidad que la RM¹². A pesar de los avances, los estudios de imagen no permiten diferenciar entre enfermedad activa e inactiva, y los hallazgos no son específicos².

A pesar del esfuerzo en la comprensión de la fisiopatogenia del LEG-NP y de propuestas terapéuticas específicas⁴, dado lo variado de los mecanismos fisiopatológicos en el LEG-NP, que frecuentemente coparticipan en procesos difusos (psicosis, depresión o alteración cognitiva) o focales (MT o apoplejías), los englobamos en vasculopatía (generalmente con afectación de vasos pequeños), mediados por autoanticuerpos y por mediadores inflamatorios⁹.

La vasculitis raramente explica el LEG-NP, habitualmente relacionado con vasculopatía, la que se caracteriza por infiltrado perivascular mononuclear; pueden observarse pequeños infartos subsecuentes a oclusión luminal por depósitos de fibrina, plaquetas e hiperplasia de la íntima, y subsecuente incrementos en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) y en el flujo de anticuerpos⁶.

Los APL se relacionan con convulsiones, apoplejía, ataque isquémico transitorio y mielitis transversa; títulos elevados de anticardiolipina IgG (IgG aCL) conllevan una sensibilidad del 58% y una especificidad del 81% para el diagnóstico de manifestaciones isquémicas de LEG-NP^{13,14}. La aterosclerosis acelerada característica del LEG incrementa el riesgo (5-10 veces) de enfermedad coronaria y apoplejía⁶. Por RM, las hiperintensidades traducen vasculopatía; se atribuyen a desmielinización, gliosis y edema intersticial por isquemia e infartos lacunares; las hiperintensidades extensas y confluentes en la sustancia blanca indican hipoperfusión crónica¹⁵. Los

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: c.abud@hotmail.com, cabudm@hotmail.com
(C. Abud-Mendoza).

anticuerpos antifosfolipídicos ocurren en el 60% de los pacientes con LEG, de los cuales el 30% tienen síndrome antifosfolipídico; se relacionan con disfunciones focales y déficit cognitivo, en particular con anticoagulante lúpico. Hay asociación de aCL con disminución psicomotriz, de aprendizaje, memoria verbal y funciones ejecutivas. El AL y los aCL inhiben la proliferación de astrocitos y aumentan la despolarización de sinaptoneurosomas¹³.

La MT clásicamente considerada como síndrome con fondo inflamatorio, ante su relación con los aCL indica también un fondo isquémico concomitante, con probable trombosis de los vasos espinales torácicos, por lo que la anticoagulación condiciona un mejor pronóstico^{2,16}.

La respuesta inmunitaria humoral es extensa contra antígenos neuronales, ribosomas y fosfolípidos; se ha implicado en la patogénesis de LEG-NP, con autoanticuerpos en el LCR y, en menor medida, en el tejido cerebral (en necropsias)⁹.

Los anticuerpos antineuronales los observamos en el LCR de LEG-NP con manifestaciones difusas (65%); hay demostración experimental de toxicidad directa; así, en ratones NZM88, proclives a nefritis lúpica y alteraciones de conducta, cursan con IgG contra antígenos cerebrales. Este anticuerpo dirigido a diamina-1 (molécula involucrada en la endocitosis de vesículas sinápticas), al inyectarse a otros modelos murinos sanos, reproduce las alteraciones conductuales¹⁷.

Los gangliósidos, componentes de la membrana neuronal, intervienen en la transducción de señales, la memoria, la transmisión sináptica y la unión muscular; los anticuerpos IgG antigangliósido se asocian a migraña, demencia y neuropatía periférica, y los IgM a depresión¹³. En el LEG-NP juvenil son frecuentes (83%) y se asocian a alteraciones cognitivas¹⁸.

Hay informes de anticuerpos antiproteína 2 asociada a microtúbulos, antiproteína ácida fibrilar glial y antineurofilamento, importantes en la comunicación, la estructura celular y la integridad de la BHE¹³. Los dirigidos contra alfafubulina ocurren en el 36% de LEG-NP, en el 4% de LEG y en ningún control (esclerosis múltiple, epilepsia, sanos); se asocian a agitación psicomotriz, neurosis obsesiva-compulsiva, epilepsia temporal, alteraciones en la memoria y la concentración, depresión y migraña¹⁹.

Reconocemos que los anticuerpos contra receptor N metil D aspartato (NMDAR) ocurren en 40-50% de los pacientes con LEG y tienen reacción cruzada con dsDNA. Los NMDAR se componen de 2 subunidades NR1, que presentan un sitio de unión para glicina (coagonista), y NR2 (con 4 subtipos A-D) A y B, presentes principalmente en el hipocampo (aprendizaje y memoria) y en la amígdala (reacciones de miedo). Funcionan como canales de calcio regulados por voltaje. Después de la estimulación eléctrica, el glutamato y la glicina se unen a NR2 y NR1 y permiten el paso de calcio a la célula²⁰. Los anti-NMDAR no se limitan al LEG-NP; pueden ocurrir sin enfermedad subyacente o estar asociados a otras afecciones, como neoplasias. La administración experimental de anti-NMDAR (R4A) con lipopolisacárido y epinefrina induce disfunción de la BHE. El R4A se une a pentapéptido DWEYS en NR2A y NR2B, permite el incremento de calcio citosólico especialmente mitocondrial y condiciona la despolarización del potencial de la membrana, la disminución de la respiración y el incremento de las especies reactivas de oxígeno, con el subsecuente incremento de la permeabilidad y la apoptosis²¹. Los anti-NMDAR en el LCR y el cerebro se correlacionan con convulsiones, delirium, psicosis, cefalea y apoplejía²⁰.

Los anticuerpos contra endotelio generan disfunción endotelial, aumentan los marcadores inflamatorios, las moléculas de adhesión, la apoptosis, la permeabilidad de la BHE y el paso de autoanticuerpos; la activación de células endoteliales se lleva a efecto a través del NF-kB por anticuerpos NR2^{13,22}.

Hay otros anticuerpos asociados a manifestaciones psiquiátricas, como los dirigidos a la Nedd 5 (27% de LEG-NP), septina

perteneciente a familia de GTPasas de citoesqueleto que interviene en citocinesis²³.

La triosafosfato isomerasa (TPI) interviene en la glucólisis y la producción de energía eritrocitaria y neuronal; los anticuerpos de clase IgM dirigidos a la TPI favorecen la anemia y los trastornos neurológicos¹²; los anticuerpos IgG a-TPI con alta especificidad en LEG-NP (94,5%) favorecen la activación del complemento y los niveles de C3d séricos bajos, pero elevados en el LCR, indican producción intratecal²⁴.

Los anticuerpos a ribosoma P (P0, P1 y P2) se asocian a LEG-NP (psicosis 45-88%), nefritis y hepatitis lúpica, y condicionan la alteración de la síntesis proteica, la disfunción y la apoptosis neuronal, la alteración de la memoria, la cognición, la emoción, la depresión y la disfunción olfatoria^{12,25}.

En el mecanismo inflamatorio destacan la IL-6 asociada a convulsiones y el IFN- α asociado a psicosis; la MMP-9, la gelatinasa de macrófagos, los linfocitos T y las células endoteliales y de músculo liso están implicados en la rotura de placa y la pérdida de BHE, y promueven la migración de células inflamatorias. Se asocian a alteración cognitiva y lesiones hiperintensas en T1 y T2 en la RM; algunas lesiones periventriculares semejan leucoaraiosis que se traduce como pérdida de la BHE. Puede haber atrofia talámica, hipocampal, de cuerpo calloso, cortical, etc.^{1,9,15}. En el modelo murino NZM88 hay concentraciones elevadas hipotalámicas de IL-6, IL-10, IL-12, IL-16, IFN- γ y factor de necrosis tumoral alfa, además de activación de la microglía, lo que, conjuntamente con autoanticuerpos, incrementa aún más las citocinas proinflamatorias^{17,26}.

Por lo anteriormente expuesto, resulta evidente que, en un mismo paciente, diversos mecanismos fisiopatogénicos pueden converger en el LEG-NP, por lo que para su manejo debemos emplear una mezcla de medicamentos, los que incluye «sintomáticos» (anticonvulsivantes, antipsicóticos, antiagregantes, anticoagulantes), esteroides a dosis elevadas (pulsos de metilprednisolona) e inmunomoduladores (antipalúdicos, estatinas, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico). La plasmaféresis puede ser útil, además de la IgG intravenosa y el rituximab, en particular por la diversidad de autoanticuerpos potencialmente patogénicos²⁷. La remisión a largo plazo es plausible, aunque hay persistencia de manifestaciones en el 3-20%; la mayoría requiere esteroides y suele haber recurrencia en el 21-47%^{6,26-28}. La tasa de mortalidad puede ser alta ($\geq 18\%$)²⁹.

Bibliografía

- Cagnoli PC, Sundgren PC, Kairys A, Graft CC, Clauw DJ, Gebarski S, et al. Changes in regional brain morphology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatology*. 2012;39:5.
- Borchers AT, Aokia CA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2005;4:329-44.
- Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:1-11.
- Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, Forin PR, Pineau C, Smith CD, et al. Neuropsychiatric lupus: The prevalence and autoantibody associations depend on the definition: Results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:179-85.
- Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, et al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci*. 2001;184:33-9.
- Hermosillo-Romo D, Brey LR. Diagnosis and management of patients with NPSLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16:229-44.
- Schulz SW, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluorant M, Derk CT. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012;32:2623-7.
- Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1502-9.
- Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:799-821.

10. Sibbitt WL, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:32–52.
11. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, Xavier RM, Brenol JT, Kapczynski F. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *J Clin Imaging.* 2005;29:215–21.
12. Lee SW, Park MC, Lee SK, Park YB. The efficacy of brain 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neuropsychiatric lupus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Lupus.* 2012;21:1531–7.
13. Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2009;212:3–9.
14. Zirkzee EJ, Steup-Beekman GM, van der Mast RC, Bollen EL, van der Wee NJ, Baptist E. Prospective study of clinical phenotypes in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; multidisciplinary approach to diagnosis and therapy. *J Rheumatology.* 2012;39:2118–26.
15. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, Steup-Beekman GM, Bollen EL, van der Grond J. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus; lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* 2011;63:722–32.
16. Velloso ML, García F, Ocaña C, González R, Garrido R, Sánchez J. Mielitis transversa en lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin.* 2007;3:73–7.
17. Lawrence DA, Bolivar JV, Hudson CA, Mondal TK, Pabello NG. Antibody induction of lupus-like neuropsychiatric manifestations. *J Neuroimmunol.* 2007;182:185–94.
18. Mostafa GA, Ibrahim DH, Shehab AA, Mohammed AK. The role of measurement of serum autoantibodies in prediction of pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2010;227:195–201.
19. Ndhlovu M, Preuß BE, Dengiel J, Stevanovic S, Weiner SM, Klein R. Identification of a-tubulin as an autoantigen recognized by sera from patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Brain Behav Immun.* 2011;25:279–85.
20. Aranow C, Diamond B, Mackay M. Glutamate receptor biology and its clinical significance in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am.* 2010;36:187–201.
21. Faust TW, Changa EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryana IG, Bertini E, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:18569–74.
22. Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S. IgG anti-NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis Rheum.* 2013;65:457–63.
23. Margutti P, Sorice M, Conti F, Delunardo F, Racaniello M, Alessandri C, et al. Screening of an endothelial cDNA library identifies the C-terminal region of Nedd5 as a novel autoantigen in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R896–903. <http://dx.doi.org/10.1186/ar1759>.
24. Sasajima T, Watanabe H, Sato S, Sato Y, Ohira H. Anti-triosephosphate isomerase antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric lupus. *J Neuroimmunol.* 2006;181:150–6.
25. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Barros LF, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *J Neuroimmunol.* 2009;212:3–9.
26. Mondal T, Saha SK, Miller VM, Seegal RF, Lawrence DA. Autoantibody-mediated neuroinflammation: Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in the NZM88 murine model. *Brain Behav Immun.* 2008;22:949–59.
27. Popescu A, Kao AH. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol.* 2011;9:449–57.
28. Sciascia S, Berolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmunity Rev.* 2013;12:426–9.
29. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C, Tiamkao S. Clinical features and predictive factors in neuro-psychiatric lupus. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30:55–60.