

REUMATOLOGIA

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS EN EL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

*Carlos J. Castresana - Isla**
*Xinia Madrigal Méndez***

SUMMARY.

In a review of our experience with 300 patients (287 women, 13 men) suffering systemic lupus erythematosus, we found 86 patients (28.6%) with neurological involvement. Fourteen patients (16.2%) developed depression and 21 patients (24.4%) had migraine headache like an isolated symptom. Fifty-one patients (59.3%) had major neurological manifestations: cranial neuropathy, 32 patients (62.7%); seizures, 19 patients (37.2%); psychosis, 12 patients (23.5%); paralysis, 9 patients (17.6%); peripheral neuropathies, 8 patients (15.6%); coma, 6 patients (11.7%); lymphocytic meningitis, 5 patients (9.8%); chorea, 2 patients (3.9%) and organic brain syndrome, 1 patient (1.9%). Twenty-one of these 51 patients started the disease with neuropsychiatric manifestation

(7% of the 300 patients); 23 patients presented them within the first year and all patients within 2 years of recognizable disease. The neurological manifestations were found more frequently in men (11 from 13) than in women ($p < 0.001$). Only one clinical feature, thrombocytopenia, showed significant correlation with neuropsychiatric involvement ($p < 0.05$), when compared with the control group.

INTRODUCCION:

La existencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico (LES) fue descrita inicialmente por Kaposi en 1872 (9). Las características clínicas del lupus neurológico fueron señaladas por Harvey (14) y Dubois (7-8) entre 1949 y 1966, pero no fue sino hasta la publicación de la monografía clásica de Johnson y Richardson (16), cuando se le concedió una mayor importancia a este aspecto de la

* Servicio de Reumatología, Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia.

** Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. R. A Calderón Guardia.

enfermedad. El objetivo de este estudio es determinar la existencia y gravedad de manifestaciones neuropsiquiátricas en los pacientes que se encuentran en tratamiento por LES en el Servicio de Reumatología del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia.

MATERIAL Y METODO:

En este estudio se incluyeron los pacientes que cumplieran con los criterios clínicos establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology) para el diagnóstico de LES (21). Se buscaron en estos pacientes las siguientes alteraciones:

1- PSICOSIS ORGANICA O FUNCIONAL (DIAGNOSTICADA POR EL SERVICIO DE PSIQUIATRIA).

2- DEPRESION (DIAGNOSTICADA POR EL SERVICIO DE PSIQUIATRIA)

3- COMA.

4- SINDROME CEREBRAL ORGANICO.

5- CRISIS CONVULSIVAS:

- a- Tipo gran mal
- b- Tipo pequeño mal
- c- Focal
- d- Del lóbulo temporal

6- LESION DE PARES CRANEALES:

- a- Defectos visuales
- b- Ceguera
- c- Papiledema
- d- Anisocoria
- e- Oftalmoplejia
- f- Ptosis palpebral
- g- Nistagmus
- h- Vértigo y/o tinnitus
- i- Neuralgia del trigémino
- j- Parálisis facial

7- PARALISIS

- a- Paraplejia

- b- Hemiplejia
- c- Cuadriplejia
- d- Mielitis transversa
- e- Parálisis pseudobulbar

8-ALTERACIONES DEL MOVIMIENTO:

- a- Corea
- b- Hemibalismo
- c- Ataxia
- d- Extrapiramidalismo

9- NEUROPATIA PERIFERICA:

- a- Polineuritis
- b- Mononeuritis múltiple
- c- Guillain Barre
- d- Vejiga Neurogénica

10- CEFALEA VASCULAR.

11- MENINGITIS LINFOCITARIA.

12- ESCLEROSIS MULTIPLE.

Entre los exámenes de laboratorio y gabinete fueron registrados: Líquido cefalorraquídeo, anticuerpos antilinfocitarios en el líquido cefalorraquídeo (3-6), gamagrafía cerebral, electroencefalograma y tomografía axial computarizada.

Un grupo testigo que padecía LES sin manifestaciones neurológicas y estaba formado por pacientes con edad semejante a la del grupo con manifestaciones neurológicas, fue valorado también y comparado con éste último en los siguientes parámetros:

- 1- Alteraciones de la piel y mucosas incluyendo el fenómeno de Raynaud.
- 2- Artritis deformante y no deformante.
- 3- Compromiso renal: proteinuria mayor de 0.5 gr/24 horas, más de 5 eritrocitos por campo de gran aumento, cilindros celulares, biopsia renal alterada.
- 4- Serositis: pleuritis, pericarditis y ascitis.
- 5- Alteraciones hematológicas: leucopenia menor de 4000, linfocitopenia menor de 1500, trombocitopenia menor de 50000 y anemia hemolítica con Coombs directo positivo.

6- Anticuerpos antinucleares positivos por el método de inmunofluorescencia.

7- Anticuerpos anti-ADN de doble cadena.

8- Complemento hemolítico (CH50) y fracción C3 del complemento.

Los resultados obtenidos en ambos grupos fueron comparados estadísticamente usando la prueba X2 modificada por Yates para grupos reducidos.

RESULTADOS:

Fueron encontrados 300 pacientes que cumplían los criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES (21); 287 (95.6%) eran del sexo femenino y 13 (4.3%), del sexo masculino. La edad promedio del grupo era de 31 años en el momento de aparición de la enfermedad (ámbito de 12 a 59 años).

Ochenta y seis pacientes (28.6%) presentaron manifestaciones neuropsiquiátricas. De ellos, 14 (16.2%) sufrieron de depresión y 21 (24.4%) de cefalea vascular como síntoma aislado. Los 51 pacientes restantes (59.3%), presentaron manifestaciones consideradas por nosotros como "mayores" en cuanto traducen alteraciones funcionales o estructurales en las diversas localizaciones del sistema nervioso. Cuatro pacientes presentaron manifestaciones neurológicas mayores previas a cualquier otro indicio de que sufrieran de LES y 17 pacientes presentaron entre otros síntomas iniciales un cuadro neurológico mayor; sumados los 2 grupos, 21 pacientes (41.1%) iniciaron su enfermedad con ataque al sistema nervioso; 23 pacientes (45%) presentaron problema neurológico en el primer año de enfermedad y el 100% en el lapso de los dos primeros años. De los 300 pacientes que forman el grupo total, el 7% iniciaron el LES con un episodio neurológico. Doce pacientes (23.5%) presentaron un cuadro de psicosis siete de ellos asociaron otras manifestaciones neurológicas, a saber: crisis convulsivas de tipo gran mal (4 casos), vejiga neurogénica (2 casos) y oftalmoplejia (2 casos). Hubo coincidencia de más de una manifestación neurológica en 1 pa-

CUADRO # 1 ALTERACION DE PARES CRANEALES		
	Número de Pacientes	Porcentaje
Alteraciones de la visión	4	12.5%
Ceguera	2	6.25%
Papiledema	2	6.25%
Atrofia de papila	1	3.15%
Oftalmoplejias	8	25%
Nistagmus	4	12.5%
VII par craneal	2	6.25%
Vértigo	9	28.13%

ciente. Diecinueve pacientes (37.2%) desarrollaron crisis convulsivas en ausencia de factores precipitantes como uremia, hipertensión arterial o sepsis. Esta fue la manifestación neurológica de tipo central más frecuente. El patrón más común fueron las convulsiones de tipo gran mal (17 casos); adicionalmente se encontró una convulsión del lóbulo temporal y una focal. Diez de los 19 pacientes presentaron otras manifestaciones mayores asociadas.

Treinta y dos pacientes (62.7%) experimentaron alteración de pares craneales. Esta fue la manifestación neurológica más frecuente. El tipo de lesión se muestra en el cuadro 1. Ocho pacientes (15.6%) cursaron con neuropatía periférica; el tipo más frecuente fue vejiga neurogénica (3 casos), junto con polineuritis (3 casos); menos frecuente fue la mononeuritis múltiple (2 casos). Nueve pacientes (17.6%) presentaron algún tipo de parálisis; hemiplejia en 6 y cuadruplejia en 2 de ellos. Seis pacientes (11.7%) desarrollaron coma sin otra causa demostrable más que su enfermedad de fondo. Cinco pacientes (9.8%) cursaron con meningitis linfocitaria. Dos pacientes (3.9%) presentaron corea y 1 paciente (1.9%), síndrome cerebral orgánico. Se estudió el líquido cefalorraquídeo en 31 de los 51 pacientes con manifestaciones neurológicas mayores, encontrándose 17 (54.8%) alterados; 12 (38.7%) presentaron hiperproteínorraquia y 8, linfocitosis (25.8%); en 10 casos se determinaron anticuerpos antilinfocito, resultando positivos 4 (40%). Se realizaron 30 gama-

CUADRO # 2 MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS MAYORES		
	Número de Pacientes	Porcentaje
Pares Craneales	32	62.7%
Convulsiones	19	37.2%
Psicosis	12	23.5%
Parálisis	9	17.6%
Neuropatía periférica	8	15.6%
Coma	6	11.7%
Meningitis Linfocitaria	5	9.8%
Corea	2	3.9%
Síndrome Cerebral Orgánico	1	1.9%

grafías cerebrales, 10 estaban alteradas (33.3%); de 41 electroencefalogramas, 19 (46.3%) eran anormales. Fueron efectuadas 7 tomografías computarizadas, 6 de ellas (85.7%) eran anormales.

El cuadro 2 resume las manifestaciones neuro-

CUADRO # 3 Hallazgos clínicos y de laboratorio en pacientes con manifestaciones neurológicas y en el grupo control.		
	Grupo Neurológico (55 pacientes)	Grupo Control (43 pacientes)
Artritis	30 (66.6%)	31 (72%)
Lesión cutánea	27 (49%)	21 (48.8%)
Fenómeno de Raynaud	25 (49%)	16 (37.2%)
Pleuritis / pericarditis	20 (36.3%)	9 (20.9%)
Anemia hemolítica	3 (13%)	5 (11.6%)
Trombocitopenia*	13 (33.1%)	3 (6.9%)
Leucopenia	18 (35.2%)	14 (32.5%)
Linfocitopenia	30 (58.8%)	23 (53.4%)
Anti-ADN elevado	15/27 (55%)	13/24 (54%)
Hipocomplementemia (C3)	22/31 (71%)	11/20 (55%)

lógicas mayores. De los 13 pacientes del sexo masculino que forman parte de este grupo, 11 presentaron manifestaciones neurológicas mayores, de manera que, estadísticamente, el lupus neurológico fue más frecuente en este sexo ($p < 0.001$, $x^2 = 39.1$ en la prueba de x^2 , modificada por Yates). El grupo con manifestaciones neurológicas mayores se comparó con un grupo control de 43 pacientes que no tenían compromiso neurológico. La frecuencia de manifestaciones clínicas en ambos grupos se resumen en el cuadro 3. La presencia de trombocitopenia fue más frecuente en el grupo con manifesta-

ciones neurológicas, 13 pacientes (33.1%), mientras que el grupo control presentó 3 casos (6.9%); esta diferencia tuvo significación estadística ($p < 0.05$, $x^2 = 4.42$ en la prueba de x^2 modificada por Yates para grupos reducidos).

DISCUSION:

El estudio de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES ha sido obstaculizado por la falta de criterios de diagnóstico adecuados, por la ausencia de pruebas de laboratorio y gabinete sensibles y específicas y por la inaccesibilidad del tejido cerebral al estudio histológico en pacientes vivos (24). Los mecanismos de lesión de las estructuras del sistema nervioso central parecen ser múltiples e incluyen; alteración de la barrera hematoencefálica a nivel de los plexos coroides por el depósito de inmunocomplejos (2); penetración de anticuerpos antineuronales a través de la alteración de dicha barrera, como ha sido demostrado por la presencia de dichos anticuerpos en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con LES (15) y finalmente participación de anticuerpos antifosfolípidos en procesos focales de tipo trombótico (13) y en la presentación de corea (1). Las manifestaciones neurológicas del LES son muy diversas y comprenden: disturbios de la función mental, psicosis, convulsiones, neuropatías, parálisis, desórdenes del movimiento, alteraciones visuales, meningitis asépticas, cefaleas migrañosas y accidentes cerebro-vasculares (23). La mayoría de los estudios refieren lesión neuropsiquiátrica en porcentajes que oscilan entre el 21 y el 75% de los pacientes estudiados (11). Estas se manifiestan como síntoma inicial en 5% de los casos, antecediendo por meses e incluso por años a otros criterios diagnósticos. En los pacientes restantes, el cuadro neurológico puede ser detectado en cualquier momento del transcurso del proceso; no obstante en la mayoría de los pacientes los signos y síntomas neurológicos se desarrollan en los 2 primeros años de la enfermedad (19). Este estudio describe el curso clínico y perfil diagnóstico de 86 individuos provenientes de un grupo de 300 pacientes con LES, que presentaron algún grado de disfunción

neuropsiquiátrica. De este grupo total, se separaron 14 pacientes con depresión pura, ya que como ha sido establecido (17) no es posible excluir la posibilidad de que estos episodios sean una reacción a la presencia de una enfermedad crónica y no una manifestación de actividad del proceso. También fueron excluidas las cafeales migrañosas, por la dificultad de atribuir estas al LES, ya que estudios realizados en Gran Bretaña han demostrado que 29% de las mujeres y 21% de los hombres experimentaron por lo menos un episodio de migraña en el lapso de un año (22). Se ha atribuido la presencia de migraña en pacientes con LES a una disfunción de tipo vascular (5). De esta manera se configuró un grupo de 51 pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas mayores, el cual fue comparado a un grupo control de 43 pacientes a los que correspondían en edad. No fue posible establecer diferencias importantes en las manifestaciones clínicas no neurológicas en ambos grupos de pacientes, con la excepción de la presencia de trombocitopenia en el grupo neurológico, que tuvo significación estadística; esta asociación ha sido demostrada por otros autores (11). La mayoría de los estudios de pacientes con lupus neurológico señala la mayor frecuencia en ellos de psicosis y de cuadros convulsivos (7-8-9-10-11-19). En nuestro grupo de pacientes, la afección más frecuente fue la lesión de pares craneales. La frecuencia de cuadros de parálisis secundarios a accidentes vasculares fue semejante a la encontrada en la literatura (10-11-16). Este tipo de lesión se ha atribuido recientemente a la existencia de anticuerpos antifosfolípidos (13). La presencia de neuropatía periférica fue muy semejante a la encontrada por Feinglass (11). Otros hallazgos neurológicos que coinciden por frecuencia con aquellos descritos en otros estudios fueron coma, meningitis linfocitaria y corea (7-8-9-10-11-16-19). Actualmente no existe ningún examen de laboratorio o gabinete que sea indicativo de actividad inflamatoria a nivel del sistema nervioso central, con la única excepción del anticuerpo antiribosoma P, que ha sido encontrado en 45 a 90% de

los pacientes que sufren psicosis o depresión mayor (4-18); este examen no se realiza en nuestro medio. En este grupo de pacientes la disminución del complemento sérico se presentó más frecuentemente en los pacientes neurológicos que en el grupo control, sin existir diferencia significativa. El examen de laboratorio que se alteró más a menudo en estos pacientes fue el líquido cefalorraquídeo y el hallazgo anormal predominante fue la hiperproteínorraquia; este hecho ya ha sido señalado por otros autores (11-20). Un hallazgo importante fue la presencia de anticuerpos antilinfocito en el líquido cefalorraquídeo de 40% de los pacientes en que estos anticuerpos fueron buscados. Se ha establecido (3-6) que estos anticuerpos reaccionan en forma cruzada con el neurolema. Las alteraciones electroencefalográficas son señaladas como anomalía más frecuente que ocurre en este tipo de pacientes (7-11). En nuestra serie ocuparon un segundo lugar y carecieron de correlación clínica. La gammagrafía cerebral se alteró en un tercio de los pacientes. En general este método ha sido catalogado como poco útil en la investigación del lupus neurológico (11-12). Se efectuó tomografía axial computarizada en un pequeño grupo de pacientes, encontrándose alteraciones de carácter difuso (atrofia cortical) en un porcentaje importante de los casos. En estos pacientes se presenta un hecho llamativo, al cual no encontramos explicación y que no ha sido referido en otros estudios sobre el tema y es la alta frecuencia de manifestaciones neurológicas en individuos del sexo masculino. En conclusión este estudio ha logrado establecer:

1. que el compromiso neurológico es un hallazgo frecuente en los pacientes que padecen LES.
2. que su presentación es precoz en el curso de la enfermedad.
3. que no existen grandes diferencias en el comportamiento clínico de estos pacientes cuando se compara con los que no tienen problemas neurológicos.
4. que no existen una prueba de laboratorio o

gabinete que sea determinante en el diagnóstico del cuadro neurológico.

5. que, en nuestro medio, el sexo masculino muestra una alta susceptibilidad a este tipo de manifestación clínica.

RESUMEN.

En una revisión de nuestra experiencia con 300 pacientes (287 mujeres y 13 hombres), encontramos 86 (28.6%) con compromiso neurológico. Catorce pacientes (16.2%) desarrollaron depresión y 21 (24.4%), tuvieron migraña como una manifestación aislada. Cincuenta y un pacientes (59.3%) presentaron manifestaciones neurológicas mayores: alteración de pares craneales, 32 (62.7%); convulsiones, 19 pacientes (37.2%); psicosis, 12 pacientes, parálisis, 9 pacientes (17.6%); neuropatía periférica, 8 pacientes (15.6%); coma, 6 pacientes (11.7%); meningitis linfocitaria, 5 pacientes (9.8%); co-rea, 2 pacientes (3.9%) y síndrome cerebral orgánico, 1 paciente (1.9%). Veintiuno de estos 51 pacientes iniciaron el LES con manifestaciones neuropsiquiátricas (7% de los 300 pacientes); 23 pacientes las presentaron el primer año y 100% en los dos primeros años de enfermedad. Las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en el sexo masculino (11 de 13 individuos) que en el sexo femenino ($p < 0.001$). Cuando se comparó el grupo de pacientes neurológicos con el grupo control, solo una manifestación clínica, la trombocitopenia, mostró correlación significativa con el compromiso neurológico. ($p < 0.005$).

BIBLIOGRAFIA.

- Asherson RA, Derksen R, Nigel Harris E et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin. Arthritis & Rheum.* 1987; 16:253-59.
- Atkins CJ, Kondon J, Quismorio FP, Friou G. The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76: 65-72.
- Bluestein HG, Zvaifler NJ. Brain reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 509-16.
- Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317:265-71.
- Brandt KD, Lessell S. Migranous phenomenon in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1978; 21:7-16.
- Breshnihan B, Oliver M, Grigor, Hughes GPV. Brain reactivity of lymphocytotoxicity in systemic lupus erythematosus with and without cerebral involvement. *Clin. Exp. Immunol.* 1977; 30; 333-37
- Dubois EL. The clinical picture of systemic lupus erythematosus, in: *Lupus Erythematosus*, 2nd Ed. El Dubois editor. University of south California Press. Los Angeles. 1974: 232-279.
- Dubois El, Tuffanelli D Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA.* 1964; 190: 104-11.
- Ellis SG, Verity MA. Central nervous involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases 1955 - 1971. *Semin. Arthritis & Rheum.* 1979; 8:212-21
- Estes D, Christian CL. The Natural History of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine*, 1971; 50: 85-95.
- Feinglass EJ, Arnett FC, Dosch CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine.* 1976; 55:323-39.
- Gibson T, Myers AE. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 1976;35:398-406.
- Greisman SG, Rose-Sunitha T, Godwin TA, Lockshin ME. Oclusive vasculopathy in systematic lupus erythematosus. Association with anticardiolipin antibody. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 389-392
- Harvey A, Shulman, Tumulty P et al. Systemic lupus erythematosus. Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine* 1954; 33:221-437.
- How A, Dent PD, Liao SK et al. Antineuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1985;28:789-795.
- Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 1968; 47: 337-69.
- Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE et al. Non organic non psychotic psychopathology in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis & Rheum.* 1981; 11: 182-89.
- Schneebaum AB, Singleton JD, West SG et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies and ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am. J. MED.* 1991;90: 54-62.
- Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WB et al. The incidence and prognosis of central nervous disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1992; 19:47-52.
- Small P, Mass MF, Kholer PF, Harveck RJ. Central nervous involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1977; 20, 869-78.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-77.
- Waters WE, O'Connor PJ. Prevalence of migraine. *J. Neurol. Neurosurg Psychiat.* 1975; 38: 613-24.
- Zvaifler NJ. Neurological manifestations, in : Schur PH ed. *The clinical management of systemic lupus erythematosus*. 1st ed. Orlando. Grune & Stratton Inc. 1983: pp 167-88.