

Neurolupus como manifestación de primer brote psicótico

Reporte de caso

Emmanuel A. Chávez-Martínez^{a,*‡}, Daniel Martínez-Cabrera^a, Claudia S. Padilla-Estrada^a, Hugo E. Hernández-Martínez^a, Marta G. Ochoa-Madrigal^b



Resumen

Antecedentes: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad auto inmunitaria crónica multisistémica con diversas manifestaciones clínicas. Siendo las mujeres la población vulnerable y con mayor afectación a nivel neurológico, al presentar mayor riesgo de convulsiones. Las manifestaciones neuropsiquiátricas ocurren en etapas tempranas de la enfermedad y del diagnóstico, ya que pueden presentarse junto con manifestaciones sistémicas o no. La frecuencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico se ha descrito del 14 al 75%, siendo las alteraciones cognitivas uno de los grandes síntomas a destacar¹. La cual puede ir acompañada de trastornos afectivos de tipo depresión y ansiedad. Ya que la psicosis secundaria a LES se remarca por su baja prevalencia (10%)², los estudios de laboratorio suelen orientar hacia el diagnóstico definitivo, siendo los anticuerpos ribosomales P los que se han relacionado más específicamente con la psicosis lúpica. La resonancia

magnética es la prueba de elección y las lesiones cerebrales están dominadas por hiperintensidades de materia blanca en forma de punción³.

En el siguiente reporte de caso, presentamos a una paciente de 20 años, la cual contaba con antecedentes de esteatosis hepática diagnosticado, diabetes tipo MODY y resección de ovario derecho por teratoma maduro de 9 años de evolución, pero sin antecedentes psiquiátricos de importancia para el momento de su valoración. Sin embargo, de forma aguda presentó un brote psicótico caracterizado por ideas delirantes de grandiosidad y referencia, así como alteraciones conductuales, cognitivas y afectivas. Por las que tuvieron que acudir a hospital de 3^{er} nivel durante el periodo de contingencia sanitaria en el 2020. Tras el antecedente de presentar infección por SARS-CoV-2 tres meses antes de su patología neuropsiquiátrica. Se sospechó en síntomas neurológicos secundarios a infección por COVID-19, así como patología psiquiátrica aislada. Por lo que se realizó abordaje de estudio de primer brote psicótico, diagnosticándose lupus eritematoso sistémico con manifestaciones neuropsiquiátricas. El tratamiento se basó en un bolo de metilprednisolona y antipsicóticos, luego modificada por terapia con corticoesteroides orales y antipsicótico de depósito.

Conclusión: El lupus eritematoso sistémico con manifestaciones neuropsiquiátricas es una presentación poco frecuente del padecimiento, por la amplia variación en la aparición de

^aDepartamento de Psiquiatría, Psicología y Neuropsicología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Ciudad de México, México.

* Autor para correspondencia: Emmanuel A. Chávez-Martínez. Correo: alejandro.e127@gmail.com
ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0000-0002-3666-0743>

Recibido: 17-enero-2023. Aceptado: 30-abril-2023.



Foto: RBNE Stock project / pixelis

este, los pacientes con síntomas psiquiátricos en contexto de hospital general deben de ser tomados en cuenta para abordajes extensos⁴. De la misma forma, el tener este conocimiento del caso podrá ampliar nuestro conocimiento sobre las complicaciones de esta patología reumatológica. Y una de sus complicaciones más graves como la psicosis lúpica para poder realizar un mejor abordaje del primer brote psicótico en hospitales generales, donde la valoración de un especialista puede ser más complicada para mejorar las condiciones médicas de estos pacientes.

Palabras clave: Brote psicótico; alucinaciones; anticuerpos anti-NMDA; neurolupus (NPLSE); COVID-19; reporte de caso.

Neurolupus as a manifestation of the first psychotic episode: case report

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus is a chronic multisystemic autoimmune disease with diverse clinical manifestations. Women are the most vulnerable population and have the greatest neurological involvement with a higher risk of seizures. Neuropsychiatric manifestations occur in early stages of the disease and diagnosis since they can occur together with systemic manifestations or not. The frequency of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus has been described from 14 to 75%; being cognitive alterations one of the major symptoms to highlight. Which, in the same way can be accompanied by affective disorders such as depression and anxiety. Since psychosis, secondary to SLE, stands out for its low prevalence (10%), laboratory

studies usually guide us towards a definitive diagnosis, being ribosomal P antibodies the ones that have been more specifically related to lupus psychosis. MRI is the test of choice and brain lesions are dominated by punctate white matter hyperintensities.

In the following case report, we present a 20-year-old patient who had a history of diagnosed hepatic steatosis, MODY type diabetes and resection of the right ovary for mature teratoma of 9 years of evolution; but with no psychiatric history of importance at the time of her evaluation. However, she acutely presented a psychotic outbreak characterized by delusions of grandiosity and reference; as well as behavioral, cognitive, and affective alterations. For which she had to go to a 3rd level hospital during the period of health contingency in 2020. After a history of SARS-CoV-2 infection three months before her neuropsychiatric pathology, neurological symptoms secondary to COVID-19 infection were suspected, as well as isolated psychiatric pathology. Therefore, a study approach of the first psychotic outbreak was performed, diagnosing systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations. Treatment was based on a bolus of methylprednisolone and antipsychotics; later modified by therapy with oral corticosteroids and depot antipsychotic.

Conclusion: Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations is an infrequent presentation of the disease, because of the wide variation in its appearance, patients with psychiatric symptoms in a general hospital setting should be considered for extensive approaches. In the same way, having this knowledge of this case may broaden our

knowledge about the complications of this rheumatologic pathology. And one of its most serious complications such as lupus psychosis to be able to make a better approach to the first psychotic outbreak in general hospitals, where the assessment of a specialist can be more complicated.

Keywords: *Psychotic break; hallucinations; anti-NMDA antibodies; neurolupus (NPLSE); COVID-19; case report.*

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un complejo de enfermedad autoinmune que afecta al tejido conectivo. La enfermedad, como otras enfermedades autoinmunes, es más frecuentes en mujeres de entre 20 y 30 años (9:1)⁵. Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES son diversas y su frecuencia varía considerablemente según la serie revisada, entre el 14 y el 75%⁶ y son mucho más frecuente en el lupus pediátrico. Sus mecanismos son múltiples y su poca especificidad clínica en ocasiones dificulta el diagnóstico de neurolupus (NPLSE). Imágenes por resonancia magnética cerebral (IRM) son la prueba de elección para evaluar la participación del sistema nervioso central (SNC)⁷.

Se reporta el caso de una paciente en el que se ha manifestado neurolupus con síntomas neuropsiquiátricos, así como el antecedente de infección por el virus SARS-CoV-2 en la cual se encontraba en un contexto de síntomas respiratorios con afectación bilateral de patrón atípico pulmonar y alteraciones en las tres líneas celulares hematológicas. La barrera hematoencefálica (BHE) es una barrera biológica formada por células endoteliales microvasculares que revisten los capilares del SNC, cuya función es la protección del parénquima cerebral de agentes infecciosos hematógenos, fármacos y sustancias exógenas³. La integridad de la BHE es de gran importancia en el LES³. Las interacciones anómalas resultantes entre los leucocitos y el endotelio de la BHE dan lugar a su permeabilización, con un acceso libre de proteínas, células, y sustancias exógenas.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 20 años de edad, con antecedentes médicos de anemia microcítica hipocrómica en tratamiento con hierro intravenoso, esteatosis hepática,

diabetes tipo MODY en tratamiento con metformina. Antecedente de teratoma quístico maduro en ovario derecho, resecado en 2017. Antecedentes de hospitalización en junio 2020 por cuadro respiratorio, probable infección por SARS-CoV-2. Antecedentes psiquiátricos negados.

Presentó el 25 de mayo del 2020 disnea, malestar generalizado, dolor abdominal súbito, acompañado de agitación psicomotriz, errores de juicio, verbosidad, ideas de referencia y mesiánicas donde mencionó que poseía el poder para curar el COVID-19 por ser enviada de Dios.

Referida al hospital por la persistencia de disnea y antecedente de infección por SARS-CoV-2 e ingresada para manejo y protocolo de estudio de psicosis aguda. Con persistencia de síntomas psiquiátricos, es solicitada la valoración por el servicio de Medicina Interna.

Proviene de embarazo concebido por tratamiento farmacológico, cuenta con una familia nuclear integrada por madre, padre y hermano; su padre falleció en el año 2020 –lo que generó síntomas afectivos de tipo depresivo por aproximadamente 4 meses– en el presente año; sin personalidad premórbida con adecuadas relaciones sociales, historia escolar y psicosexual sin alteraciones aparentes.

Examen físico y mental

En el examen general se observó SaO₂ 90%, taquicardia a 112 lat./min, tensión arterial normal, palidez de piel y tegumentos, escara de aproximadamente 4 × 5 cm en región sacra con costra de cicatrización. El examen neurológico signo de Babinski derecho positivo, resto conservado, marcha sin alteraciones, sin movimientos anormales, atáxicos ausentes.

En la entrevista psiquiátrica, alerta hipervigilante, evita contacto visual. Atención disminuida. Comprende órdenes sencillas. Desorientada en tiempo, lugar y circunstancia. Lenguaje verbal con discurso coherente e incongruente, con ideas delirantes megalománicas de poder curar gente poniéndole las manos. Alteraciones en la sensorización consistente en alucinaciones visuales y auditivas complejas; veía personas que le decían que saliera del hospital y curara la COVID-19; y reacciones de labilidad emocional intermitente.

Tabla 1. Estudios de laboratorio realizados durante su estancia intrahospitalaria

| Estudios de laboratorio | Resultados |
|-------------------------|---|
| Hemoglobina | 9.4 g/dl |
| Leucocitos | 2.07 mile |
| VCM | 82.2 ff |
| HCM | 26 pg |
| Plaquetas | 101 miles/mm ³ |
| PCR | 1.4 mg/L |
| C3 | 27.5 mg/dl |
| C4 | 2.90 mg/dl |
| Ferritina | 1927 ng/ml |
| VSG | 33 mm/h |
| Glucosa | 40 mg/dl |
| Anticuerpos anti- ANA | Difuso cromosoma positivo (título: 1/4) |
| Anticuerpos Smith | Positivo (títulos 1: 6.78) |
| Anti-DS DNA | 920.93 (título 1: 200) |
| Anti NMDA | Negativos |
| Anti-RnP | Negativos |
| Anti SSA | Negativos |
| Anti SSB | Negativos |
| Anti SCL-70 | Negativos |
| Anti Mitocondriales | Negativos |
| Anti musculo liso | Negativos |
| Anti C anca | Negativos |
| Anti P anca | Negativos |
| Péptido C citrulina | Negativos |
| Anti TSH | Negativos |
| Anti Tiroglobulina | Negativos |
| PCR SARS-CoV-2 | Negativo |
| LCR | |
| pH | 9 |
| Leucocitos | 0 |
| Tinción de Gram | No se observaron bacterias |
| Color | Incoloro |
| Aspecto | Transparente |
| Glucosa | 30 |
| Proteínas | 22.40 |

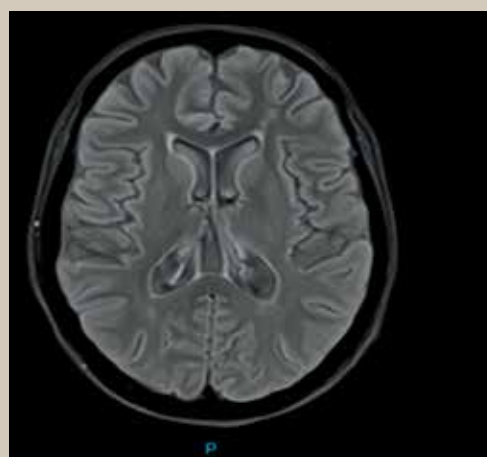
Abordaje diagnóstico

Se inició protocolo de estudio, donde se tomaron estudios generales de laboratorio, los cuales se pueden observar en la **tabla 1**. Los resultados mostraron alteraciones en las tres líneas celulares primarias, además de estudios para seguimiento de infección por COVID-19, los cuales mostraron hipocomplementemia y algunos reactantes de fase aguda aumentados; como parte del protocolo se realizó punción

lumbar. Las serologías TPHA (*treponema pallidum haemagglutination*), VDRL (*venereal disease research laboratory*) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) fueron negativas. Por lo que por antecedente de teratoma pensamos en una probable encefalitis por anticuerpos contra el receptor anti-N-metil-D-aspartato (anti-NMDA); sin embargo, se demostró positividad de anticuerpos sensibles a probable enfermedad de lupus eritematoso sistémico.



Figura 1. Resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada de cerebro. Presencia de múltiples hiperintensidades puntiformes subcorticales y periventriculares a nivel frontoparietal bilateral en secuencia FLAIR comportándose algunas hiperintensivas en secuencia de difusión, iso e hiperintensa marcada con la flecha en la imagen **b** y **c**.



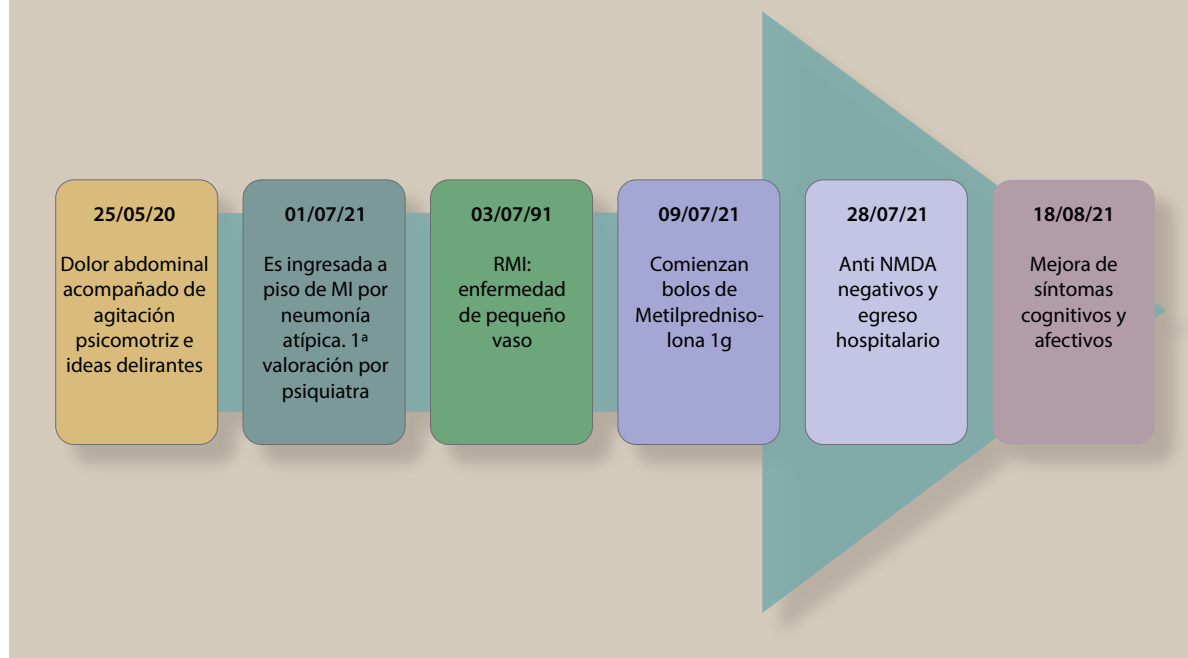
Imágenes: Chávez-Martínez et al.

El diagnóstico de neurolupus fue seleccionado como diagnóstico de exclusión, por anticuerpos Smith y DNA DS positivos, y el tratamiento se basó en bolo de metilprednisolona (1 g/día) por 3 días. Además de persistencia de episodio psicótico, inquietud psicomotriz, alucinaciones tanto visuales como auditivas, se le manejó con antipsicóticos de primera generación (haloperidol 15 mg/día) por 16 días, estabilizador del estado del ánimo (valproato de magnesio 600 mg/día) por 14 días, benzodiacepina acción corta (lorazepam 4 mg/día) por 12 días; dado que no remitían los síntomas psicóticos, posteriormente se agregó inmunoglobulina G (800 mg a 1 g/kg) por 2 días, el cual fue disminuyendo la sintomatología psicótica así como la respiratoria. De la misma forma se agregó antipsicótico de acción larga (risperidona 25 mg) para posteriormente sus-

pendar el haloperidol con la finalidad de que tuviera mejor control ambulatorio del manejo psiquiátrico.

La resonancia magnética del cerebro había mostrado surcos y cisuras con aumento de su profundidad de forma generalizada. Sistema ventricular supratentorial con aumento de sus dimensiones. Presencia de múltiples hiperintensidades puntiformes subcorticales y periventriculares en secuencia T2 y FLAIR, localizado a nivel frontotemporoparietal bilateral, múltiples áreas de restricción puntiformes a nivel frontoparietal bilateral (**figura 1**). A la administración de contraste se observó reforzamiento múltiple lineal a nivel temporooccipital derecho. Se realizó angiografía de polígono de Willis y se observaron estructuras vasculares permeables, con disminución de su calibre a nivel de arteria cerebral media izquierda.

Figura 2. Diagrama de flujo de intervenciones terapéuticas para brote agudo de psicosis por causa reumatológica



Intervenciones diagnósticas

Dentro de su estancia intrahospitalaria fue modificada la terapia con corticosteroides orales (prednisona 50 mg/día) de la misma forma se modificó como tratamiento de base antipsicótico de depósito (paliperidona 75 mg) y estabilizador del estado del ánimo (valproato de magnesio 600 mg/día) y tras 23 días de estancia hospitalaria la paciente fue dada de alta hospitalaria.

En cuanto al manejo ambulatorio, la paciente continuó con citas de seguimiento por el servicio de Psiquiatría para valorar su evolución, la cual fue disminuyendo de forma paulatina las ideas delirantes, con pequeños cuadros de remisión, en ocasiones se erradicaron las alteraciones sensorio-perceptuales, así como la agitación psicomotriz.

Los síntomas respiratorios fueron un factor de confusión en el caso presentado, ya que la paciente contaba con un antecedente de probable infección por COVID-19. Sin embargo, cuando se inició el tratamiento dirigido a disminuir la enfermedad activa del LES, estas fueron remitiendo de forma

gradual, hasta recuperar una función respiratoria normal; sin disnea a medianos ni grandes esfuerzos. Además de los síntomas afectivos y psicóticos, la paciente presentó alteraciones cognitivas evidentes en la esfera de memoria implícita, cálculo y ligera en abstracción; además de continuar con el tratamiento establecido a su egreso. Se revirtió la anemia de forma gradual con tratamiento de aumento de hierro en la dieta. Además de llevar seguimiento de patologías de base en los servicios de reumatología, endocrinología y oncología quirúrgica para evitar recaídas en su sintomatología (**figura 2**).

Durante el seguimiento se fueron aplicando baterías secuenciadas de la prueba de Montreal para valorar la función cognitiva de la paciente, con mejoría gradual, hasta la última evaluación registrada el 25 de septiembre del 2021, con una puntuación de 27 –siendo el valor de referencia normal entre 30 y 27 puntos–. Se suspendió a partir de esta fecha la administración de antipsicótico de segunda generación, así como la disminución gradual de neuromodulador. Solo se mantuvo el tratamien-



to con antidepresivos de tipo inhibidores selectivo de la recaptura de serotonina (ISRS) por presencia de labilidad emocional constante y como parte del tratamiento del duelo patológico con reacción emocional intensa.

DISCUSIÓN

El presente caso expone a una paciente que se presentó con sintomatología neuropsiquiátrica subaguda, y de cómo el abordaje diagnóstico se vuelve complicado por diferentes comorbilidades con las que contaba la paciente, además de las que se fueron agregando tras su estancia intrahospitalaria; así como la evolución de su enfermedad, lo que dificultó su abordaje específico⁸.

Se considera que la limitación más grande durante el abordaje de este caso fue la dificultad para conseguir recursos y optimizar los procesos diagnósticos en estudios auxiliares durante la pandemia; al retrasarse la disponibilidad y uso de los equipos para la neuroimagen, así como la demora en realizar la titulación de exámenes de laboratorio necesarios para descartar patologías antes mencionadas.

En cuanto al manejo farmacológico de este caso,

se resalta la importancia de integrar un diagnóstico nosológico adecuado, para realizar una intervención farmacológica efectiva. Ya que, como servicio de psiquiatría en hospital general, obliga a tener un enfoque integral de la probable etiología de los pacientes que se atienden⁹. El tratamiento farmacológico efectivo es tratar la causa médica de base del caso; en el cual se puede rescatar que, tras el uso de antipsicóticos de segunda generación para disminuir la sintomatología psicótica, no fue hasta iniciar tratamiento modificador de la enfermedad –esteroides– que presentó con una mejoría significativa en cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos que acompañan la etiología reumatológica.

La fortaleza, en cuanto al abordaje del caso, es el trabajo multidisciplinario que se llevó a cabo con los diversos servicios en el hospital, en especial el manejo conjunto de psiquiatría y neurología, así como la disponibilidad de tratamientos de última generación, que lograron la recuperación de la paciente de manera satisfactoria, y su reinserción a la sociedad de manera adecuada¹⁰.

El abordaje de la patología neuropsiquiátrica muchas veces resulta inconclusa, o limitada, debido

a los diferentes enfoques diagnósticos y abordajes que se le dan por separado desde las especialidades; una de las grandes fortalezas del estudio antes presentado tiene que ver en cómo síntomas o antecedentes sutiles orientaron a pensar en etiologías estructurales, para evitar las secuelas y la disfunción psicosocial de muchos pacientes con enfermedades sistémicas que pasan inadvertidos y conllevan desenlaces poco favorables⁴.

Dentro de la fisiopatología hipotetizada en el caso, se enfocó en la integridad de la BHE como un punto clave para la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos, diversos estados o insultos inflamatorios que interrumpen la continuidad y permiten el acceso de anticuerpos e inmunocomplejos, que causan alteraciones inflamatorias, lo que desencadenó esta presentación clínica específica¹¹. Esto se puede plantear desde la aparición de anticuerpos inespecíficos para LES positivos, así como la elevación de marcadores de inflamación específicos en el cerebro como la interleucina-6. Se han propuesto diversos marcadores específicos para el diagnóstico de NPLSE; sin embargo, no se contaba con estos para realizar este abordaje diagnóstico¹².

CONCLUSIÓN

El NPLSE es una entidad de presentación muy variada, que puede debutar de formas no usuales de difícil manejo. Dentro del protocolo de abordaje diagnóstico, se deben excluir varias causas estructurales y funcionales, por lo que es importante considerar múltiples patologías antes de confirmar una enfermedad psiquiátrica primaria.¹³

En el abordaje es de vital importancia el uso de medicamentos psiquiátricos, además de acompañarlos siempre con inmunomoduladores o fármacos modificadores de la enfermedad como el tratamiento de la enfermedad sistémica, ya que esta va a ser la única forma de controlar los síntomas neuropsiquiátricos hasta alcanzar una completa remisión⁴.

La BHE es una estructura dinámica y poco estable que puede lesionarse con una variedad de estímulos, y que en estos estados inflamatorios sistémicos pueden explicar este tipo de presentaciones clínicas¹¹. ●

REFERENCIAS

1. Simonin C, Devos D, De Seze J, et al. Trastornos psiquiátricos recurrentes indicativos de lupus eritematoso sistémico. *Rev Neurol*. 2004;160:811-16.
2. Amoura Z, Piette JC. Lupus eritematoso sistémico: aspectos clínicos. *Medicina terapéutica. Lupus*. 2000;6(7):547-53.
3. Kamintsky L, Beyea SD, Fisk JD, et al. Blood-brain barrier leakage in systemic lupus erythematosus is associated with gray matter loss and cognitive impairment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79:1580-7.
4. Moore E, Huang MW, Putterman C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2020;32(2):152-8. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000682>
5. American Psychiatric Association [APA]. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Text. 2000;1:943. doi: 10.1176/appi.books.9780890423349
6. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun*. 2019 Jan;96:1-13. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448290; PMCID: PMC6310637.
7. Pradhan V, Patwardhan M, Rajadhyaksha A, Ghosh K. Clinical and immunological profile of systemic lupus erythematosus. *Indian Pediatrics*. 2013;50(4):405-7.
8. Gelb S, Stock AD, Anzi S, Putterman C, Ben-Zvi A. Mechanisms of neuropsychiatric lupus: The relative roles of the blood-cerebrospinal fluid barrier versus blood-brain barrier. *Journal of autoimmunity*. 2018;91:34-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.03.001>
9. Herken J, Pruss H. Red Flags: Clinical signs for identifying autoimmune encephalitis in psychiatric patients. *Frontiers in Psychiatry*. 2017;8:25.
10. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016;76(4):459-83. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>
11. Chi JM, Mackay M, Hoang A, Cheng K, Aranow C, Ivanidze J, Volpe B, Diamond B, Sanelli PC. Alterations in Blood-Brain Barrier Permeability in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019 Mar;40(3):470-7. doi: 10.3174/ajnr.A5990. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30792254; PMCID: PMC6483727.
12. Abbott NJ, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(12):908-915. <https://doi.org/10.1191/0961203303lu501oa>
13. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(Suppl5):v52-v62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa404>