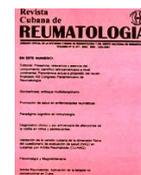


Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVII, Número 2, Suplemento 1; 2015 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ESTUDIO DE CASOS

Síndrome de Lom y manifestaciones neuropsiquiátricas en una paciente con Lupus

Lom syndrome and neuropsychiatric manifestations of one patient with Lupus

José Antonio de Jesús Batún Garrido ^I, Éufrates Hernández Núñez ^{II}, Carlos Abud Mendoza ^{III}

^I Residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Villahermosa, Tabasco, México.

^{II} Médico Internista y Reumatólogo. Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez. Villahermosa, Tabasco, México.

^{III} Médico Internista y Reumatólogo. Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, S.L.P., México.

RESUMEN

El síndrome de Lom es la asociación entre lupus eritematoso sistémico y malnutrición proteicoenergética con títulos altos de autoanticuerpos. El Lupus neuropsiquiátrico es la manifestación menos comprendida y de las más frecuentes del lupus eritematoso sistémico, signo de mal pronóstico y alta mortalidad, las manifestaciones pueden presentarse antes de que la enfermedad se desarrolle y simular cuadros de mielopatías, desmielinización y trastornos conductuales. Presentamos el caso clínico de una paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas como dato de actividad por lupus y expresión del síndrome de Lom.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, manifestaciones neuropsiquiátricas, síndrome de Lom.

ABSTRACT

Lom syndrome is the association between lupus and protein energy malnutrition lupus with high levels of autoantibodies. Neuropsychiatric lupus is the least understood and the most frequently systemic lupus erythematosus expression, a sign of bad prognosis and high mortality, the manifestations may arise before the disease develops and simulate signs of myelopathy, demyelination and behavioral disorders. We report the case of a patient with neuropsychiatric manifestations as systemic lupus erythematosus activity data and expression of Lom syndrome.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Neuropsychiatric manifestations, Lom syndrome.

INTRODUCCIÓN

En 1980 el Dr. Horacio Lom Orta informó 5 casos de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) asociados a malnutrición proteicoenergética con expresión de títulos altos de autoanticuerpos, además de anemia grave, linfopenia extrema e hipoalbuminemia.¹ Por lo anterior, esta asociación se describe como caquexia lúpica o síndrome de Lom. En 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publicó 19 síndromes neurológicos asociados a LES dividiéndose en dos categorías: centrales (meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, disfunción cognitiva, cefalea, trastornos del movimiento, convulsiones, síndrome confusional agudo, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, psicosis, síndrome desmielinizante, mielopatía) y periféricos (trastornos autonómicos, mononeuropatía, neuropatía craneal, plexopatía, polineuropatía, síndrome de Guillain-Barré y miastenia gravis), sin embargo sólo las convulsiones y la psicosis forman parte de los criterios de clasificación de la ACR para LES. En varias publicaciones, se ha informado de la expresión de psicosis como una manifestación neuropsiquiátrica y dato de actividad en los pacientes con LES.² Algunos autores han informado la relación del anticuerpo anti-P-ribosomal, que se asocia o predice el desarrollo de manifestaciones neuropsiquiátricas.³ El uso de glucocorticoides (prednisona a razón de 1 mg/kg/día) se asocia hasta en un 18.4 % con desarrollo de psicosis.^{2,4,5}

REPORTE DE CASO

Femenino de 22 años de edad que ingresa al servicio de Medicina Interna por presentar fiebre y adenopatías generalizadas, además de cursar con síntomas B. Refiere carga genética para sospecha de autoinmunidad (hermana con LES finada por complicaciones renales). A la exploración física con alopecia difusa, acortamiento frontal, adenopatía cervical bilateral, neurológico ad integrum, dolor y flogosis poliarticular. Los paraclínicos de ingreso con ácido úrico de 12.4 mg/dl, factor reumatoide positivo de 20.3 UI/ml, hemoglobina 7.6 gr/dL (patrón normocítico-normocromico), eritrosedimentación de 90 mm/h. Como parte del diagnóstico diferencial se realizó biopsia excisional de ganglio cervical que descarta enfermedad linfoproliferativa, prueba de ELISA para VIH y VDRL negativos. Se reporta serología para

anticuerpos antinucleares por HEp-2 con patrón homogéneo a títulos altos, anti-DNA doble cadena 443 UI/ml, anti-Sm positivo, Coombs directo positivo. Por lo anterior se considera LES y se inicia tratamiento con uso de glucocorticoides (dosis bajas), azatioprina y antipalúdicos con buena respuesta. Durante seguimiento en la consulta externa (6 meses) impresiona sarcopenia, pérdida ponderal mayor del 10 %, hipoalbuminemia, linfopenia y anemia grave, con expresión de alucinaciones visuales y auditivas, se agrega bradilalia, bradipsiquia y marcha atáxica. Por lo anterior se solicita anti-P-ribosomal, resultando positivo y resonancia magnética de cráneo la cual se encuentra dentro de los parámetros normales [Figura 1]. Por lo anterior se considera lupus neuropsiquiátrico y expresión de síndrome de Lom, se indica pulso de glucocorticoide y uso de esquema de ciclofosfamida mensual (dosis acumulada de 4 gramos) con mala respuesta al tratamiento. Por lo anterior y de acuerdo a la guías de manejo se indica uso de Rituximab, sin adecuada respuesta, por lo cual la paciente fallece.

DISCUSIÓN

La paciente cursaba con datos clínicos sugerentes de LES (alopecia, acortamiento frontal, artritis), además de la carga genética y variables demográficas (edad, género), lo cual se confirmó con serología positiva. Impresiona que tuvo buena respuesta al tratamiento en forma inicial con uso de azatioprina, antipalúdicos, prednisona (7.5 mg/día), calcitriol y folatos.

Destaca la presentación inicial con alta sospecha de trastorno linfoproliferativo por expresión de síntomas B (fiebre, pérdida ponderal, diaforesis), adenopatía cervical y alteración en marcadores tumorales inespecíficos (fosfatasa alcalina, ácido úrico). El LES aumenta el riesgo de neoplasias, principalmente el linfoma, con riesgo hasta cuatro veces mayor de desarrollar linfoma no Hodgkin.⁶ La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto es una linfadenitis histiocítica necrosante, siendo la localización más frecuente las adenopatías cervicales, y en raras ocasiones se puede asociar a LES.⁷ Se descartaron estas dos enfermedades mediante estudio histopatológico de ganglio cervical. Las poliadenopatías forman parte de la clínica del LES, suelen ser de pequeño

tamaño y principalmente en la región cervical, seguidas de la región inguinal y axilar, se presentan hasta el 25 % de los pacientes a lo largo de la evolución y son más frecuentes al inicio de la enfermedad y durante la actividad.⁸

Durante el seguimiento cursa con desarrollo de anemia grave, hipoalbuminemia, linfopenia, pérdida ponderal mayor del 10% y antecedente de títulos altos de autoanticuerpos, por lo que se considera el epónimo de síndrome de Lom.¹ En la literatura existen escasos informes de los pacientes con “desnutrición asociada a lupus” o síndrome de Lom, en ocasiones la caquexia lúpica puede ser el síntoma inicial y retrasa el diagnóstico de LES, al descartarse enfermedades infecciosas como tuberculosis y VIH. Las alteraciones nutricionales en LES son frecuentes, pudiendo ser desde caquexia hasta obesidad afectando negativamente el curso y el pronóstico de la enfermedad.⁹

El Lupus neuropsiquiátrico (LESNP) es una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con LES, es multifactorial implicando citoquinas inflamatorias, autoanticuerpos y complejos inmunes. En las autopsias de los pacientes con LESNP se observan infartos multifocales, hemorragia cerebral, atrofia cortical, desmielinización e isquemia. Desempeñan un papel importante en su fisiopatogenia la integridad de la barrera hemato-encefálica y la presencia de autoanticuerpos.

Se han descrito numerosos autoanticuerpos en el suero de pacientes con LES, sin embargo en el LESNP, sólo tres se han asociado con manifestaciones clínicas: los anticuerpos antifosfolípidos (aFL), anti-P-ribosomal y los anticuerpos contra la subunidad NR2 del receptor glutamato N-metil-D-aspartato.^{2,10}

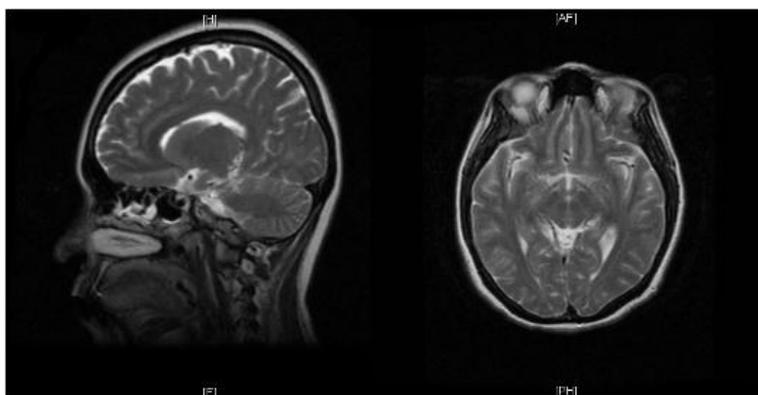
Los aFL están presentes en alrededor de 20-40 % de los pacientes con LES, se han asociado con daño focal cerebral secundario a trombosis, déficit cognitivo, demencia, convulsiones, corea y mielitis transversa. Los anticuerpos

contra la subunidad NR2 del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato, están presentes en el 10-30 %, se asocian a alteraciones conductuales relacionadas con pérdida de memoria en modelos animales. Los anticuerpos dirigidos contra tres antígenos ribosomales: P0, P1 y P2 se encuentran de 5-13 % de los pacientes con LES. Son específicos de LES, y se han relacionado con LESNP en psicosis lúpica y trastornos depresivos.^{2,10}

A pesar de que las manifestaciones neuropsiquiátricas son frecuentes en el LES, afectando entre el 14-80 % de los adultos con esta enfermedad,² la psicosis lúpica es poco frecuente, se debe realizar el diagnóstico diferencial con la psicosis por glucocorticoides, psicosis funcional y delirio. Los glucocorticoides suelen desarrollar manifestaciones neuropsiquiátricas dosis dependiente hasta en el 1.3 % con dosis inferiores de 40 mg/día y 18.4 % con dosis superiores de 80 mg/día de prednisona. Se descartaron los glucocorticoides como posible causa dado que la paciente empleaba dosis bajas y a que los síntomas suelen aparecer en las primeras dos semanas de su empleo, y son principalmente de tipo afectivo, manía, depresión y estados mixtos.^{2,4,5} Se descartó la psicosis funcional ya que la paciente no presentaba factores de estrés significativos aparentes, la exacerbación del LES y la ausencia de antecedentes familiares de psicosis.²

El diagnóstico en nuestra paciente se confirmó con los estudios de neuroimagen mediante la resonancia magnética en fase T2 la cual se encontró dentro de los parámetros normales, [Figura 1] y la determinación del anti-P-ribosomal positivo en suero.^{2,3,10} La principal finalidad de los estudios diagnósticos de imágenes en LESNP es que permiten establecer el diagnóstico diferencial con otras lesiones como abscesos, hematomas o accidentes cerebrovasculares, esto es especialmente importante en pacientes en uso de inmunosupresores, con trastornos de coagulación, trombocitopenias o hipertensión.^{2,11}

Figura 1. Corte axial y sagital de resonancia magnética en fase T2 la cual se encuentra dentro de los parámetros normales.



El abordaje de los pacientes que presentan LESNP es multimodal, siendo un reto terapéutico debido al amplio espectro de las manifestaciones y a las limitaciones en las pruebas diagnósticas, las opciones varían y se adaptan a la presentación clínica, la gravedad de la enfermedad y al potencial mecanismo patogénico.² En el año 2010 las guías de la liga europea "The European League Against Rheumatism" establecen que las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES deben ser primeramente evaluadas y tratadas como en los pacientes sin LES.

Una vez realizada la exclusión de las causas no relacionadas con LESNP, el uso de glucocorticoides e inmunosupresores (como azatioprina o ciclofosfamida) están indicados en las manifestaciones autoinmunes inflamatorias, como son el estado confusional agudo, meningitis aséptica, mielitis, psicosis, y neuropatías de nervios del cráneo y las periféricas. Cuando existen manifestaciones graves en etapas agudas está indicado altas dosis de glucocorticoides y el seguimiento con pulsos mensuales con ciclofosfamida, en los casos refractarios se indica terapia depletores antiCD20 (Rituximab), plasmaféresis, micofenolato de mofetilo, inmunoglobulina y metotrexate intratecal.^{2,12}

La terapia anticoagulante o antiplaquetaria está indicada para tratamiento y prevención de la enfermedad cerebrovascular relacionada con aFL. Sin embargo, se carece de un buen nivel de evidencia de las recomendaciones de terapia en LESNP.¹²

CONCLUSIÓN

La prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES es alta, sin embargo la psicosis lúpica es poco frecuente. De difícil diagnóstico requiriendo de la presentación clínica, las pruebas serológicas y técnicas de neuroimagen. Se requiere diferenciar las manifestaciones propias del LES de los signos y síntomas dados por el tratamiento o sus complicaciones, o por las situaciones psicosociales que acompañan el tener la enfermedad.

Una publicación del Ann Rheum Dis 2010 describe las recomendaciones para la expresión de manifestaciones neuropsiquiátricas,¹² además de una revisión de Barile y cols en 2005 que justifica el uso ciclofosfamida en pulsos para estos pacientes.¹³ Sin embargo, la respuesta clínica al tratamiento no fue la adecuada y por considerarse un caso refractario se indicó uso de Rituximab.¹³

Existe escasa información en la literatura sobre la asociación entre LES y malnutrición proteico-calórica;¹ más aun, la expresión de actividad con manifestaciones neuropsiquiátricas en estos pacientes no se ha informado. A

pesar del avance en el conocimiento y publicaciones sobre recomendaciones para el manejo en LES, el pronóstico de un evento neuropsiquiátrico es difícil de determinar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lom-Orta H, Diaz-Jouanen E, Alarcon-Segovia D. Protein-caloric malnutrition and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1980;7(2):178-82.
2. Popescu A, Kao A. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Current Neuropharmacology.* 2011;9:449-57.
3. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1726-32.
4. Raghavendra N, Govind B, Nanasaheb P, Nanasaheb M, Patil, Semeeran C. Psychosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Indian J Psychol Med.* 2012;34(1):90-3.
5. Ross DA, Cetas JS. Steroid psychosis: a review for neurosurgeons. *J Neurooncol.* 2012;109(3):439-47.
6. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Rajan R, Boivin JF, Joseph L, Lachance S, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1507-9.
7. Martins S, Buscatti I, Freire P, Cavalcante E, Salluma A, Campos L, et al. Kikuchi-Fujimoto disease prior to childhood-systemic lupus erythematosus diagnosis. *rev bras reumatol.* 2014;54(5):400-3.
8. Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MD, Elisaf M, Drosos AA. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2000;9:140-3.
9. Mok C, To C, Ma K. Changes in body composition after glucocorticoid therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2008;17(11):1018-22.
10. Fregoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narvaez A, Davila Maldonado L, Atisha Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and Cerebrospinal Fluid Autoantibodies in Patients with Neuropsychiatric Lupus Erythematosus. Implications for Diagnosis and Pathogenesis. *Plos One.* 2008;3(10):3347-54.
11. Díaz D, Correa N, Díaz M, Gutiérrez J, Fernández D. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *rev colomb reumatol.* 2015;22(1):16-30.

12. *Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, 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.*
13. *Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2005;64:620-25.*
-

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 2 de mayo de 2015

Aprobado: 30 de mayo de 2015

Publicado: 31 de mayo de 2015

Contacto para la correspondencia: *Dr. José Antonio de Jesús Batún Garrido*. E-mail: antonio_bg1986@hotmail.com
Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Roviroso Pérez. Villahermosa. Tabasco, México.