

Mielopatía secundaria a lupus eritematoso sistémico

Myelopathy secondary to systemic lupus erythematosus.

María Amparo Vicente-Altabás,¹ José Luis Capablo-Liesa,² José Velilla-Marco,³ María José Vicente-Altabás⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La afectación neurológica en el lupus eritematoso sistémico engloba 19 síndromes clínicos, de los cuales la mielitis aguda es uno de los más infrecuentes (1-2% de los casos). Su diagnóstico es complejo, puesto que hay que determinar si la manifestación se debe a la actividad del lupus eritematoso sistémico a nivel central o es consecuencia de infecciones, reacciones adversas al tratamiento u otras enfermedades sistémicas. Es fundamental la alta sospecha clínica y el tratamiento temprano, puesto que la demora en éste puede conllevar secuelas irreversibles.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 41 años de edad, con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico y 3 años después manifestó mielopatía.

CONCLUSIONES: El caso comunicado ilustra la dificultad diagnóstica de la afectación neurológica en el lupus eritematoso sistémico y la morbilidad y mortalidad que conlleva.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso sistémico; mielitis aguda.

Abstract

BACKGROUND: The neurological involvement of systemic lupus erythematosus encompasses 19 clinical syndromes, within which acute myelitis is one of the most infrequent (1-2%). The diagnosis is complex since it is necessary to determine if the manifestation is due to the activity of systemic lupus erythematosus or is a consequence of infections, adverse reactions to treatments or other systemic diseases. High clinical suspicion and early treatment is essential since the delay in it can lead to irreversible consequences.

CLINICAL CASE: A 41-year-old female patient, with a previous diagnosis of systemic lupus erythematosus, and 3 years later, manifested myelopathy.

CONCLUSIONS: This case illustrates the diagnostic difficulty of neurological involvement of systemic lupus erythematosus and the associated morbidity and mortality that entails.

KEYWORDS: Systemic lupus erythematosus; Acute myelitis.

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, España.

² Servicio de Neurología.

³ Servicio de Medicina Interna.

⁴ Servicio de Oftalmología.

Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

Recibido: 21 de abril 2021

Aceptado: 2 de junio 2021

Correspondencia

María Amparo Vicente Altabás
a.vicentealtabas@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Vicente-Altabás MA, Capablo-Liesa JL, Velilla-Marco J, Vicente-Altabás MJ. Mielopatía secundaria a lupus eritematoso sistémico. Med Int Méx 2023; 39 (2): 412-417.

ANTECEDENTES

El neurolupus o lupus neuropsiquiátrico hace referencia a la afectación del sistema nervioso central secundario al lupus eritematoso sistémico. Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas están incluidos 19 síndromes, la mielopatía es uno de los más infrecuentes (1-2%).¹ Su diagnóstico es complejo y requiere alta sospecha clínica. Es difícil determinar si la clínica es consecuencia de la afectación por dicha enfermedad autoinmunitaria o, bien, es secundaria a infecciones u otros procesos intercurrentes. En relación con el tratamiento, el inicio temprano del tratamiento con corticosteroides a dosis elevadas junto con ciclofosfamida constituye el patrón de referencia. Esta afección lleva implícita importantes consecuencias de pronóstico, con gran efecto en la morbilidad y mortalidad, en la calidad de vida y en los costos en salud.

El objetivo de este artículo es comunicar un caso de mielopatía secundaria a lupus eritematoso sistémico, afección poco frecuente pero grave, mostrando la dificultad en su diagnóstico y la morbilidad y mortalidad asociadas que conlleva.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 41 años de edad, con ocupación laboral ama de casa y madre de dos hijas sanas. Como antecedentes personales destacó haber tenido el hábito tabáquico, cólicos nefríticos y diagnóstico de lupus eritematoso sistémico en 2013 por clínica de artritis junto con hipocomplementemia y anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antiDNA positivos. En relación con estos últimos, en 2017 tuvo un brote lúpico manifestado como poliserositis (ascitis y derrame pleural), meningitis aséptica neutrofílica y bicitopenia (anemia y leucopenia). Por todo ello la paciente estaba en tratamiento con prednisona, hidroxiclороquina y azatioprina desde enero de 2018 hasta septiembre de

ese mismo año, siendo esta última suspendida por intolerancia digestiva y sustituida por ácido micofenólico.

Desde el alta del último ingreso en junio de 2017, la paciente tuvo periodos de alivio espontáneo de fiebre de hasta 38.5°C sin tiritona, que desaparecían al aumentar la dosis de prednisona y aparecían al intentar disminuirla. No mostró focalidad infecciosa y había permanecido en seguimiento en las consultas de enfermedades autoinmunitarias, donde se habían realizado múltiples pruebas complementarias, sin llegar a concluir la causa de estos episodios.

En febrero de 2020 la paciente ingresó al servicio de Medicina Interna por padecer cefalea holocraneal irradiada hacia la columna vertebral desde hacía 7 días, que cedía parcialmente con antiinflamatorios no esteroides (AINEs), sin náuseas ni vómitos. Además, refirió dolor en la región sacra, bilateral, irradiado hacia la zona inguinal y la región anterior de ambos muslos, percibido como una sensación de hiperestesia, presente en reposo y con la actividad, que precisaba medicación opioide para su control. No asoció síndrome miccional, ni alteraciones de la marcha. Todo este cuadro se acompañó de fiebre de hasta 38.5°C sin focalidad infecciosa. La exploración física, incluyendo la neurológica, fue estrictamente normal. Se extrajeron hemocultivos; las radiografías de columna, caderas y tórax fueron normales y analíticamente destacó una elevación mínima de la proteína C reactiva (PCR) de hasta 1.15 mg/dL (0.0-0.5), junto con bicitopenia: leucocitos 2700 y hemoglobina (Hb) 11 g/dL con volumen corpuscular medio (VCM) de 92 fL.

A las 48 horas, además de la fiebre y el dolor lumbar, se asociaron signos meníngeos positivos, diplopía ocasional binocular, parestesias a lo largo de ambas extremidades inferiores, con marcha más torpe y estreñimiento junto

con retención aguda de orina. La tomografía axial computada (TAC) cerebral fue normal y se realizó una punción lumbar, obteniendo líquido cefalorraquídeo con 230 células nucleadas (70% polimorfonucleares), junto con glucosa baja y proteínas elevadas, compatibles con meningitis aguda de perfil bacteriano. Ante estos hallazgos, y en espera de los resultados microbiológicos, se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, vancomicina, ampicilina y dexametasona, con mejoría clínica, desapareciendo la fiebre, el dolor lumbar, la diplopía y las parestesias, aunque persistía el estreñimiento y la retención aguda de orina. En los controles analíticos posteriores persistía la anemia, la leucopenia, la hipocomplementemia y la positividad de los ANA y antiADN. Se determinaron los anticuerpos anti-neuromielitis óptica (anticuerpos antiNMO IgG) y antifosfolípidos que resultaron negativos. Los hemocultivos fueron negativos. Se realizó TAC de cuerpo entero, electroneurograma y electromiograma, serologías víricas, todo ello en la normalidad. El cultivo del líquido cefalorraquídeo para bacterias fue negativo. La reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis fue negativa. Por tanto, nos encontramos ante una meningitis aséptica, posiblemente secundaria a la actividad lúpica, pero sin poder descartar que fuera secundaria a AINEs. Por todo ello se suspendió el tratamiento antibiótico y los fármacos antiinflamatorios, manteniendo el tratamiento con corticosteroides y se agregaron cinco dosis de inmunoglobulinas intravenosas. La resonancia magnética nuclear cerebral fue normal y la de columna con hallazgos de extensa mielopatía inflamatoria (**Figuras 1 y 2**). Los hallazgos radiológicos (mielopatía extensa) no tenían correlación clínica (compatible con afectación de las últimas raíces nerviosas), lo que añadió dificultad al diagnóstico. El cuadro clínico descrito se trataba de un cuadro meníngeo con dolor de apariencia radicular en las extremidades inferiores, diplopía no sistematizada, signos meníngeos y retención aguda de orina, que podría estar en relación con un síndrome de la cola de caballo



Figura 1. Resonancia magnética nuclear con mielopatía inflamatoria extensa.

en el contexto del cuadro de meningitis aséptica demostrado en la punción lumbar. Los dolores y la retención aguda de orina también podrían ser secundarios a la afectación centromedular

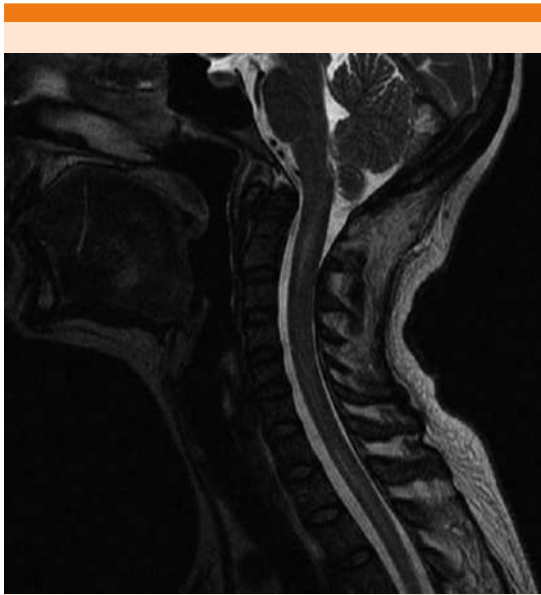


Figura 2. Resonancia magnética nuclear con mielopatía inflamatoria extensa.

difusa descrita en la resonancia magnética. Sin embargo, la paciente no tuvo ninguno de los síndromes medulares clásicos descritos.

Finalmente, la paciente fue diagnosticada con un brote lúpico con afectación neurológica (meningitis aséptica y mielitis aguda) y recibió tratamiento con dexametasona (8 mg cada 8 horas) junto con inmunoglobulinas endovenosas (cinco pulsos) y ciclofosfamida intravenosa (500 mg cada 15 días en 6 tandas).

La evolución de la paciente fue lenta, con desaparición de la fiebre y el dolor lumbar, pero persistencia de parestesias en ambas extremidades inferiores y retención aguda de orina. Fue educada por el Servicio de Rehabilitación para la realización de cateterismo urinario intermitente. Ante la mejoría clínica, fue dada de alta para continuar tratamiento en el hospital de día y control en consultas.

En el seguimiento posterior en consultas, tras finalizar el tratamiento con ciclofosfamida, se comprobó mejoría analítica; se repitió la punción lumbar que fue estrictamente normal, con banda oligoclonales negativas y en la resonancia magnética nuclear de columna había desaparecido la afectación extensa. Sin embargo, y a pesar de mantener dosis elevadas de ácido micofenólico y corticosteroides (> 7.5 mg prednisona diaria), la paciente persistía con parestesias en las extremidades inferiores, por lo que se decidió iniciar tratamiento con belimumab, para intentar controlar la actividad lúpica.

DISCUSIÓN

La mielitis aguda es un cuadro inflamatorio de la médula espinal que se caracteriza por daño neuronal y axonal, provocando parálisis, déficit sensitivo y disfunción autonómica.

Su fisiopatología se desconoce, aunque se han identificado varios mecanismos implicados, postulándose que la vasculitis y la trombosis de los pequeños vasos serían los dos mecanismos más importantes.²

En relación con la clínica, en líneas generales se manifiesta como un cuadro agudo, que progresa en horas o días. Puede ser precedido por síntomas generales como fiebre, cefalea y vómitos, y posteriormente comienza con parestesias y paresia de ambos miembros inferiores, generalmente graves, que pueden llevar a la paraplejía o con menos frecuencia a la tetraplejía, déficit sensitivo y disfunción de esfínteres, incluyendo retención urinaria y parálisis intestinal que evolucionan a la incontinencia urinaria y fecal. Puede acompañarse, además, de otras manifestaciones neurológicas, como la neuritis óptica (20-50%). Otras menos comunes son la depresión, la alteración de la memoria, convulsiones y psicosis.³

En función de la extensión de la afectación puede hablarse de mielitis transversa (afectación menor a cuatro segmentos medulares) o longitudinal (si la afectación es mayor a cuatro segmentos). Los segmentos cervicales y torácicos medios (T5-8) son los afectados con mayor frecuencia. La mielitis longitudinal se asocia con mayor actividad inflamatoria sistémica del lupus eritematoso sistémico, mayor disfunción sensitiva y, por ende, mayor gravedad.³

En dependencia de si la afectación es de la sustancia gris o blanca también existen diferencias. La mielitis de la sustancia gris se asocia con actividad elevada del lupus eritematoso sistémico, mientras que no está en relación con una neuritis óptica previa ni con los anticuerpos antiNMO IgG. Se caracteriza por afectación de la motoneurona inferior. La clínica prodrómica (fiebre, náuseas y vómitos) es bastante frecuente y cursa con deterioro rápido y grave. En el líquido cefalorraquídeo se objetiva pleocitosis neutrofílica, con proteínas elevadas e hipogluorraquia. En la resonancia magnética nuclear se observa edema medular, mielitis transversa longitudinalmente extensa y no suele haber refuerzo con gadolinio. La recurrencia es rara y la discapacidad a largo plazo es mayor. Si por el contrario la afectación es de la sustancia blanca, las características son diametralmente opuestas: asociación con neuritis óptica previa y presencia de anticuerpos NMO-IgG; mientras que no se asocia con actividad del lupus eritematoso sistémico. La motoneurona afectada es la superior. No suele manifestarse con pródromos y el deterioro es mucho más progresivo y de menor gravedad. En cuanto al líquido cefalorraquídeo existe leve pleocitosis con leve elevación de proteínas y gluorraquia normal. En la resonancia magnética nuclear el edema medular es infrecuente y el refuerzo con gadolinio es más común. Existe alta tasa de recurrencia y la discapacidad a largo plazo es menor.⁴

Al momento del diagnóstico de esta enfermedad es importante una buena historia clínica y exploración física, acompañadas de pruebas complementarias. Es necesario una analítica sanguínea completa, que incluya los marcadores de actividad de lupus eritematoso sistémico como complemento, y anticuerpos. La determinación de anticuerpos antiNMO IgG en suero es útil para distinguir a los pacientes con mielopatía por lupus eritematoso sistémico asociado con neuromielitis óptica, sobre todo en casos de mielitis extensa o de afectación de la sustancia blanca. El estudio del líquido cefalorraquídeo es una herramienta fundamental para confirmar el diagnóstico de mielitis (de cualquier tipo) y para descartar infecciones. Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo pueden ser muy variables: van desde la normalidad (20-33%) hasta un líquido con un patrón de meningitis bacteriana. También puede haber bandas oligoclonales, sobre todo en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos en suero, que se asocian con enfermedad isquémica medular. Por último, es fundamental la resonancia magnética nuclear con gadolinio, ya que es el método diagnóstico de elección para confirmar mielitis de cualquier causa. Las secuencias T2 y STIR son las más sensibles. Se observa una lesión hiperintensa en T2 en general en la región central, acompañada o no de aumento del grosor medular, indicativo de edema. La lesión refuerza con contraste. La recomendación actual es que la resonancia magnética nuclear incluya toda la médula y el encéfalo, independientemente de la clínica, a fin de descartar diagnósticos alternativos como esclerosis múltiple, siendo su asociación con lupus eritematoso sistémico muy infrecuente.⁵

El diagnóstico diferencial de la mielopatía por lupus eritematoso sistémico debe incluir causas compresivas como tumores, causas infecciosas, enfermedades desmielinizantes como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica, y causa idiopática.

En relación con el tratamiento de esta enfermedad, en la actualidad no existen terapias específicas contra la misma. Debido a que las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico son el reflejo de un proceso inflamatorio sistémico que deriva en neurotoxicidad, debe administrarse tratamiento inmunosupresor de manera sistémica. El tratamiento de elección que debe iniciarse lo más temprano posible para evitar secuelas posteriores es la combinación de corticosteroides (pulsos de 1 g de metilprednisolona vía intravenosa durante tres días y posteriormente 1 mg/kg al día vía oral y descenso gradual después de uno a tres meses) junto con ciclofosfamida endovenosa (recomendación grado A).⁵ La administración de inmunoglobulinas intravenosas constituiría una terapia coadyuvante a tener en cuenta como inicio o en casos resistentes. La plasmaféresis sería otra opción, adicionada al resto, en casos resistentes. El rituximab es una opción terapéutica en casos neuropsiquiátricos graves cuando no hay respuesta al tratamiento con corticosteroides y a la ciclofosfamida. El belimumab sería otra opción, aunque falta evidencia para recomendar su administración en estos casos.⁶ La anticoagulación debe tenerse en cuenta cuando el paciente tiene anticuerpos antifosfolipídicos positivos. Debido a la alta tasa de recurrencia, se recomienda un mantenimiento posterior con terapia inmunosupresora, aunque menos intensa (nivel de evidencia 2, recomendación grado D).⁵ Se han prescrito glucocorticoides a dosis bajas, azatioprina y ácido micofenólico. La hidroxiclo- roquina disminuirá las recaídas. A su vez, todos los pacientes deben someterse a un programa de rehabilitación temprana, a fin de evitar las complicaciones por secuelas, como úlceras por decúbito, vejiga neurógena, etc.

En cuanto a la evolución y el pronóstico de esta enfermedad, solo un 27% de los casos tendrá alivio completo con tratamiento. Las recurrencias en estos pacientes son frecuentes (18-50% de los casos tendrán un nuevo episodio dentro del primer año).⁷ Existen varios factores asociados con peor pronóstico: la gravedad del daño neurológico al inicio, la necesidad de cateterismo urinario, la afectación de la sustancia gris, la mayor extensión de la lesión en la resonancia magnética nuclear, la falta de adición de la ciclofosfamida al tratamiento inicial o la no asociación de la hidroxiclo- roquina en el tratamiento de mantenimiento, entre otros.

REFERENCIAS

1. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Medicine* 2015; 13: 43. doi: 10.1186/s12916-015-0269-8.
2. Gil AR, Solís CU, Milera RJ, de Armas HA. Transverse myelitis as premiere of a systemic lupus erythematosus. *Rev Cubana Reumatología* 2013; 3: 209-213.
3. Schulz W, Shenin M, Mehta A, Kebede A, Fluerant M. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012; 32(9):2623-78.
4. Díaz D, Correa N, Díaz MC, Gutiérrez JM, et al. Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico. *Rev Colom Reumatol* 2015; 22 (1): 16-30. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.001>.
5. Chiganer E, Hryb J, Contentti E. Mielitis y lupus: clínica, diagnóstico y tratamiento. Revisión. *Reumatol Clin* 2017; 13 (6): 344-348. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.06.004>.
6. Díaz-Lagares C, Brito-Zerón P. Recomendaciones sobre el uso de Belimumab en lupus eritematoso sistémico. *Guía de práctica clínica SEMI* 2012.
7. Hermosillo-Romo D, Brey LR. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16 (2): 229-44. doi: 10.1053/berh.2001.0223.