

El déficit cognitivo en lupus eritematoso: a propósito de un caso

Cognitive impairment in lupus erythematosus: a case report

Judit Bonet Álvarez (1), Cristina Torres Rivas (2), Matías Vergel Scetti (3), Mariona Bonet Álvarez (4)

RESUMEN

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida, que afecta principalmente a mujeres entre 20 y 50 años de edad, puede manifestarse de diversas maneras clínicas. El déficit cognitivo es uno de los síndromes neuropsiquiátricos más prevalentes en dicha enfermedad, pero no se ha descrito un perfil específico del deterioro. Existen dificultades en el proceso de detección del déficit cognitivo, debido a la propia variabilidad de la clínica y a las limitaciones de los instrumentos de valoración existentes. Se recomienda el uso de pruebas de neuroimagen y la exploración neuropsicológica como formas de evaluación. La evolución y el tratamiento, tanto farmacológico como la rehabilitación cognitiva, están influidos por la etiología del deterioro. Paciente mujer de 54 años diagnosticada de lupus eritematoso, se deriva para estudio neuropsicológico por problemas de concentración y de memoria reciente, presentó alteración en pruebas de neuroimagen, pero no se presentó repercusión en la autonomía personal.

Las pruebas de cribado de déficit cognitivo presentan una controvertida fiabilidad para personas con lupus eritematoso. Es necesario realizar una exploración neuropsicológica exhaustiva que incluya la valoración del rendimiento cognitivo y de la funcionalidad. Los déficits (cognitivos) son variados y el curso y el tratamiento dependerán de la etiología del déficit (primario vs. secundario).

PALABRAS CLAVE: evaluación, lupus, síndrome neuropsiquiátrico, neuropsicología, déficit cognitivo (DeCS)..

SUMMARY

Lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease with unknown etiology that mainly affects women aged 20-50 years and it can have very different clinical manifestations. Cognitive deficit is one of the most prevalent neuropsychiatric syndromes in lupus erythematosus, but a specific profile was never described for it. There are difficulties in the assessment process due to the variability of clinical symptoms and tools limitations. Neuroimaging and neuropsychological examination are recommended to assess cognitive impairment. The evolution and treatment (pharmacological and cognitive rehabilitation) are influenced by etiology.

Case: Woman (54 years) diagnosed with lupus erythematosus who was sent to a neuropsychological study due to her concentration and short-term memory problems. She showed alteration in neuroimaging studies, but she maintains personal autonomy.

Conclusion: screening tests of cognitive impairment present reliability controversial for people with lupus erythematosus. An extensive neuropsychological assessment is necessary, including cognitive performance and functionality. Cognitive Impairment are varied, and the course and treatment depend on the etiology (primary vs. secondary).

KEY WORDS: Evaluation, Lupus, Neuropsychiatric lupus syndromes, Neuropsychology, Cognitive deficits (MeSH).

(1) Servicio de Psiquiatría, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, España

(2) Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme (CSdM); Facultad de Psicología, Ciencias de la Educación y del Deporte, Blanquerna (FPCEE), Universidad Ramón Llull, Barcelona, España

(3) Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona, España

(4) Servicio de Medicina interna, Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, España

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, que se presenta a través de diversas manifestaciones clínicas, pueden variar en el tiempo y entre individuos. Afecta principalmente a mujeres entre los 20 y 50 años y los tejidos más afectados son la piel y el riñón (1, 2).

Aunque su etiología es desconocida, existen diversos factores descritos que influyen en su aparición, entre los que se destacan los de tipo genético, ambiental, epigenético, inmunológico y referente a las hormonas sexuales (2). En la actualidad son diversas las líneas de estudio que buscan biomarcadores que permitan detectar el LES de forma certera (1, 3).

Aunque la primera descripción del lupus se atribuye a Ferdinand von Hebra en el año 1845, es posteriormente con Moritz Kaposi (1872) cuando se reconocen las manifestaciones del sistema nervioso asociadas a la enfermedad (4). Estas manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) suelen aparecer en enfermos con sintomatología expansiva a otros órganos, pudiendo afectar las distintas partes del cerebro, como: meninges, médula, nervios craneales y los periféricos. El resultado se traduce en manifestaciones neurológicas centrales (meningitis aséptica, convulsiones, ictus, cefalea, trastorno cognitivo, miopatía, entre otras), periféricas (poli-neuropatías, miastenia gravis, neuropatía craneal, entre otras) y psiquiátricas (trastorno de ansiedad, trastorno del ánimo y psicosis). La sintomatología NP en los pacientes con LES, se puede encontrar hasta en un 80 % de los casos (2, 5-9). La variabilidad de prevalencia probablemente responda a la diversidad de los instrumentos considerados y a la propia nomenclatura utilizada en el diagnóstico de los síndromes neuropsiquiátricos, que ha sido modificada de forma repetida en los últimos años (1, 10, 11).

Ante esta situación el *American College of Rheumatology* (ACR) realizó en el año 1999 un comité internacional multidisciplinario que desarrolló definiciones de casos, estándares de reporte y recomendaciones de pruebas diagnósticas con el fin de uniformar los criterios y mejorar su detección (12). En la descripción estandarizada de los síntomas NP, se incluyeron 19 síndromes NP distintos, entre los cuales está el deterioro cognitivo. A pesar de los criterios señalados, en la actualidad el diagnóstico de los síndromes NP sigue siendo difícil debido a la heterogeneidad de las presentaciones clínicas y a su curso variable.

Entre el conjunto de manifestaciones NP en el LES, las más frecuentes son la disfunción cognitiva (prevalencia 12-87 %) y la alteración del ánimo (depresión 2-54 %). El deterioro cognitivo (DC) en el LES es definido por el ACR como un déficit en uno o más dominios de la cognición, ya sea atención, memoria, visopercepción, lenguaje o función ejecutiva (1, 13).

En la actualidad algunos estudios postulan que no hay un patrón cognitivo definido, pues se han hallado dificultades tanto atencionales, como en la memoria reciente, la velocidad de procesamiento de la información, la fluidez verbal y la velocidad psicomotora, también en la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o la visopercepción. Sin embargo, otros trabajos postulan una afectación subcortical similar a la esclerosis múltiple (atención, velocidad de procesamiento de la información y memoria). Una de las características del déficit cognitivo en el LES se refiere a que éste puede presentar fluctuaciones en el tiempo a la vez que un curso progresivo (1,13-17).

La evaluación del DC propuesta en el LES comprende desde pruebas de cribado como sería el MMSE o el *Cognitive Symptoms Inventory* (CSI), que realizaría el personal médico, hasta evaluaciones neuropsicológicas amplias realizadas por personal experto. Éstas últimas pretenden una evaluación más específica de los déficits, la funcionalidad y valorar la existencia de clínica afectiva asociada (1, 3, 5, 18).

En el diagnóstico de DC con pruebas de neuroimagen, es recomendable tanto el uso de la resonancia magnética (RM) como del electroencefalograma (EEG) (5). La RM suele mostrar pequeñas imágenes focales hiperintensas en la sustancia blanca periventricular y subcortical, ubicadas usualmente en la región frontal. Uno de los principales inconvenientes se atribuye a la mala correspondencia clínica, ya que este tipo de lesiones se observan con frecuencia en el LES no NP. Actualmente se están realizando estudios con otras técnicas de neuroimagen, sin existir, hasta el momento, evidencia suficiente que las recomienden para su uso en la práctica clínica (1, 3, 5, 19).

En cuanto al tratamiento, siguiendo las recomendaciones de la Guía de la Liga Europea del 2010 (*The European League Against Rheumatism*), las manifestaciones NP deben ser evaluadas y tratadas del mismo modo en que se afrontan en pacientes sin LES. En la alteración cognitiva se recomienda realizar un tratamiento adecuado en función de la etiología asociada (por ejemplo: déficit asociado a origen vascular, de tipo embólico, tratamiento con antiagregantes). Si el déficit cognitivo se asocia a patología psiquiátrica, se recomienda disminuir la pauta de corticoides y seguimiento/tratamiento por parte de un profesional de la psiquiatría. A pesar de estas recomendaciones, debe tenerse en cuenta que en la actualidad se carece de un buen nivel de evidencia sobre las mismas (5). La rehabilitación cognitiva es considerada una terapia de apoyo para los déficits presentes en el LES, para mejorar el rendimiento cognitivo y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, se requieren mayores estudios al respecto (13, 20).

La importancia del estudio del DC radica en la necesidad de discriminar si éste es de tipo primario, es decir, si

responde al efecto directo del LES sobre las estructuras cerebrales (procesos inflamatorios, problemas vasculares, anticuerpos), o bien si es secundario y se debe a otras variables tales como la ansiedad, la depresión o el uso de ciertos fármacos. En cualquier caso, la evolución y el pronóstico estarán influidos por la etiología del déficit cognitivo (1, 3, 10, 11).

Presentación del caso Mujer de 54 años sin alergias medicamentosas ni factores de riesgo cardiovascular, en 2012 fue diagnóstica del lupus eritematoso sistémico por bicitopenia (leucocitopenia y plaquetopenia), artritis, anticuerpos antinucleares (ANA) y anti ácido desoxirribonucleico (antiDNA) positivos; en 2013 apareció la clínica neurológica (migrañas, mielitis lúpica y alteraciones cognitivas). En ese año, se completó el estudio con resonancia magnética cerebral donde se observaron lesiones no captantes de predominio en sustancia blanca supratentorial. En la RM cerebral de control (2014) persistían las lesiones sin cambios destacables, pero con mayor alteración de la señal protuberancial. Actualmente sigue controles por reumatología y neurología. No refiere hábitos tóxicos, ni clínica afectiva significativa en la actualidad.

El tratamiento habitual: ácido acetilsalicílico, corticoides (prednisona), inmunosupresor (azatioprina), calcio/vitamina D, bifosfonato (risedronato), paracetamol/tramadol, agonista serotoninérgico (zolmitriptan).

Ella reside en una pequeña localidad de la provincia de Barcelona (España), está casada y tiene tres hijos. Estudió

hasta los 14 años y hasta el inicio de la enfermedad trabajaba en una granja ganadera.

A nivel de dificultades cognitivas, refiere principalmente problemas en la concentración y en la memoria verbal episódica, usa estrategias para mejorar los recuerdos que le son efectivos, sin repercusión en la autonomía personal. La valoración neuropsicológica la realizó el personal cualificado, de forma individual y en una única sesión de 90 minutos, en el mismo centro donde se desarrollaba el seguimiento de la enfermedad de base (tabla 1).

En la exploración neuropsicológica se utilizaron los baremos normativos en población de la misma edad para interpretar los resultados. Se valoraron como alteradas todas aquellas puntuaciones situadas >1 desviación estándar (Ds) por debajo del rendimiento normativo (21, 22).

El nivel intelectual premórbido se estimó a partir del subtest de vocabulario (WAIS III), de elevada correlación con el factor general de inteligencia (23, 24). El rendimiento en esta prueba (Pe: 12, CI estimado 110) se situó dentro del intervalo normativo (1DS). En los cuestionarios de cribado (MEC y BDI), no se hallaron puntuaciones significativas (24, 25).

En la exploración neuropsicológica se encontró un rendimiento inferior respecto a la población de referencia en memoria verbal episódica, se presentaron dificultades tanto en la codificación, como en el recuerdo a corto y medio plazo. El rendimiento no mejoró con la tarea de

Tabla 1. Evaluación neuropsicológica.

Prueba empleada	Descripción
Mini Examen Cognoscitivo (MEC) (21)	Test de cribado de deterioro cognitivo. Punto de corte 24.
PMR (18)	Valora la fluidez fonética
Subtest animales de Isaacs (25)	Mide fluidez semántica.
Subtest de Lista de Palabras del Wechsler Memory Scale-III (20)	Permite valorar la memoria verbal episódica
Subtests de la escala de inteligencia de Wechsler para adultos (WAIS III) (30)	- Dígitos, ofrece una medida de atención (span directo) y otra memoria de trabajo (span indirecto). - Semejanzas, valora la capacidad de abstracción verbal. - Vocabulario, permite estimar el Cociente Intelectual (CI). - Cubos, evalúa la organización perceptual y la coordinación visomotora.
STROOP (23)	Mide la capacidad de inhibir la respuesta automática, la habilidad de atención dividida y la resistencia a la interferencia.
Test de denominación de Boston (24)	Proporciona datos sobre la capacidad de denominación.
Trail Making Test (TMT) (19)	TMT-A, permite evaluar la velocidad psicomotriz y la atención sostenida. El TMT-B, evalúa la atención dividida y flexibilidad mental.
Figura compleja de rey (31)	Mide la capacidad de visoconstrucción y la memoria visual.

reconocimiento. En memoria semántica obtuvo un rendimiento dentro de la media poblacional, pero 1DS inferior al CI estimado.

Para el resto de las funciones exploradas, atención, memoria visual, capacidad de abstracción, fluidez verbal fonética, velocidad de procesamiento de la información, memoria de trabajo, función visoconstructiva, denominación, flexibilidad cognitiva y capacidad de inhibición de la interferencia, obtuvo un rendimiento en la media poblacional congruente con su CI estimado (tabla 2), (26-29).

DISCUSIÓN

La paciente obtuvo para la prueba de cribado a través del MEC, una puntuación de 34/35, siendo indicador de ausencia de déficit cognitivo. Este resultado es congruente con los estudios previos que evidencian la limitación de esta prueba para personas afectadas de LES, ya que se obtienen un número elevado de falsos positivos (3, 8, 16).

En consonancia con estudios previos (16, 17, 20, 29), en la exploración neuropsicológica, a pesar de hallarse en la media poblacional, respecto al CI estimado, se detecta una alteración de la memoria verbal episódica, de la fluidez verbal semántica y dificultades en la adaptación de tareas nuevas (lista de palabras vs. Colores en el STROOP).

Sin embargo, y a diferencia de otros estudios no se detecta déficit en las funciones visoespaciales, memoria visual, velocidad psicomotora y funciones ejecutivas, exceptuando la capacidad para adaptarse a tareas nuevas (3, 16, 29).

El caso presentado, según la definición de DC, cumple con el diagnóstico, ya que presenta una alteración en más de un dominio cognitivo (1, 13). Respecto a la evaluación del impacto de estas deficiencias en las actividades de la vida diaria, la paciente refiere usar notas como método de soporte sin repercusión sobre la funcionalidad. Dado que la paciente acudió sola a las visitas, no es posible contrastar la información y no se puede excluir la posibilidad de que exista una repercusión funcionalidad más patente.

A pesar de que la alteración del ánimo es un síntoma frecuentemente asociado al trastorno, en el caso presentado no hay sintomatología significativa en la prueba de screening, ni en la entrevista clínica. Las alteraciones hiperintensas en la neuroimagen podrían asociarse a alteraciones vasculares relacionadas con LES. Estos resultados y la ausencia de sintomatología afectiva irían en consonancia con el DC primario (1, 3, 11, 30).

En la práctica clínica es importante que los profesionales que tratan con personas afectadas de LES, conozcan los síntomas neuropsiquiátricos y los exploren de forma espe-

Tabla 2. Perfil neuropsicológico.

MEC	34/35
BDI-II	8
Subtest del WAIS III	
Spam dígitos directos	
Spam dígitos inversos	
Cubos	Pe14
Semejanzas	
Vocabulario	
Pe14	Pe13 Pe12 Pe9 Pe12, CI estimado 11
Subtest del WMS III	
Curva de aprendizaje	Pe5
Recuerdo a corto plazo	
Recuerdo a largo plazo	
Reconocimiento	
Pe5	Pe5 Pe4 Pe6
Boston test	Pe11
Fluidez verbal	
Fonética (P)	Pe9
Semántica (animales)	Pe8
TMT	
A	Pe13
B	Pe11
Figura de rey	
Copia	Pe10
Tiempo Copia	Pe18
Memoria visual	Pe9
Stroop	
Palabras	Pe 7
Colores	Pe 14
Interferencia	Pe 10

cífica en las visitas con sus pacientes, ya que una correcta exploración es el primer eslabón para detectar y tratar dichos síntomas en general y el DC en particular. En los casos donde se detecte un posible DC asociado, es importante que se derive para una valoración neuropsicológica completa. Por lo tanto, es necesario trabajar de forma más

coordinada y multidisciplinar entre los distintos profesionales para poder dar una mejor atención a los pacientes con LES. Es necesario seguir investigando el deterioro cognitivo asociado al LES, para conocer si existen distintos perfiles, y así poder establecer cuáles son las mejores herramientas para evaluarlos y tratarlos. Este conocimiento repercutiría

en la detección precoz y el abordaje del DC, mejorando así la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses en este estudio.

REFERENCIAS

1. León T, Henríquez C, Calderón J y Massardo L. Actualización en lupus neuro-psiquiátrico con énfasis en el déficit cognitivo. *Rev Med Chile.* 2012;140:1222-341.
2. Pedroza NJ, Ortiz BL y Vásquez GM. Biomarcadores proteicos en lupus neuropsiquiátrico. *Rev Col Reumatol.* 2012;19,3:158-71.
3. Barbosa R, Postal M, Lavras LT, Cendes F y Appenzeller S. Cognitive impairment in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and clinical importance. *Curr Rheumatol Rev.* 2012;8(1):56-65.
4. Tsokos G. *Systemic Lupus Erythematosus: Basic, Applied and Clinical Aspects.* London: Elsevier 2016.p:4-6.
5. Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J y Cid MC. Enfermedades autoinmunes: diagnóstico y tratamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana;2015.p:1-27.
6. Shehata GA, Elserogy Y, Ahmad H, Abdel-Kareem ML, Alkabeer AM, Rayan MM, et al. Multimodal neurophysiological and psychometric evaluation among patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Gen Med.* 2011;4:25-32.
7. Calderón J, Flores P, Aguirre JM, Valdivia G, Padilla O, Barra I, et al. Impact of cognitive impairment, depression, disease activity, and disease damage on quality of life in women with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2016;1-8.
8. Tani C, Palagini L, Moraes-Fontes MF, Carli L, Mari M, Bombardieri S, et al. Neuropsychiatric questionnaires in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(suppl.85):59-64.
9. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(10): 1541-46.
10. Meszaros ZS, Perl A y Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(7):993-1001.
11. Waterloo K, Omdal R, Mellgren SL y Husby G. Neuropsychological functions in systemic lupus Erythematosus: A comparison with chronic whiplash patients. *Eur J Neurol.* 1997;4(2):171-77.
12. American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-08.
13. Langenbahn D, Ashman T, Canto y Trott C. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94(2):271-86.
14. Skeel RL, Johnstone B, Yangco DT, Walker SE y Komatireddy GR. Neuropsychological Deficit Profiles in Systemic Lupus Erythematosus. *Appl Neuropsychol.* 2000;7(2):96-101.
15. Liang, M. H., Corzillius, M., Bae, S. C., Lew, R. A., Fortin, P. R., Gordon, C & Denburg, S. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.*1999;42(4):599-608.
16. Zúñiga Y. Aspectos neurológicos en pacientes pediátricos con Lupus Eritematoso Sistémico / Neuropsychological manifestations in pediatric patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Acta Neurol Colomb.* 2014;30(1):49-56.
17. Hanly JG, Su L, Omisade A, Farewell VT y Fisk JD. Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2012;39(7):1371-77.
18. Abda EA, Selim ZI, Radwan ME, Mahmoud NM, Herdan OM, Mohamad KA, et al. Makers of acute neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: a multidisciplinary evaluation. *Rheumatol Int.* 2013;33(5):1243-53.
19. Mani A, Shenavandeh S, Sepchrtaj SS y Javadpour A. Memory and learning functions in patients with systemic lupus erythematosus: A neuropsychological case-control study. *Egyptian Rheumatologist.* 2015;37(4):13-17.
20. Kozora E, Elliso MC y West S. Depression, fatigue, and pain in systemic lupus erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE neuropsychological battery. *Arthritis Care Res.* 2006;55(4):628-35.
21. Rey A. *Test de copia de una figura compleja.* Madrid: TEA Ediciones;1987.
22. Artiola i Fortuny L, Hermosillo RD, Heaton RK y Pardee RE. *Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español.* Tucson, AZ; Press 1999.
23. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero, RM, Rognoni T, et al. Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurología.* 2012;27(6):319-29.
24. Weschler, D. *Escala de memoria de Wechsler-III.* Manual de aplicación y puntuación. Madrid:TEA Ediciones;2004.
25. Wechsler D. *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos: WAIS-III.* Madrid:TEA Ediciones;1999.
26. Lobo A, Sanz P, Marcos G, Grupo de Trabajo ZARADEMP. *MMSE: Examen Cognoscitivo Mini-Mental.* Madrid:TEA;2002.

27. Kozora E, Arciniegas DB, Zhang L y West S. Neuropsychological patterns in systemic lupus erythematosus patients with depression. *Arthritis Res Ther*, 2007;9(3):48.
28. Beck AT, Steer RA y Brown GK. Manual. BDI-II. Inventario de Depresión de Beck-II (Adaptación española: Sanz, J, y Vázquez, C.). Madrid:Pearson; 2011.
29. Golden CJ. STROOP. Test de colores y palabras. Madrid; TEA: 2005.
30. Goodglass H y Kaplan E. Boston. Evaluación de la Afasia y de Trastornos relacionados. Madrid; TEA Ediciones:1986.
31. Isaacs B y Akhtar AJ. The Set Test: a rapid test of mental function in old people. *Age Agein*;1972(4):222-26.