

Aspectos neuropsiquiátricos de la enfermedad de Wilson y la esclerosis múltiple

Diana Restrepo Bernal¹
Jorge Julián Calle Bernal²

Resumen

Introducción: con frecuencia, las personas que sufren de la enfermedad de Wilson o esclerosis múltiple presentan sintomatología psiquiátrica que complica su evolución y la terapia farmacológica. *Objetivo:* revisar las características psicopatológicas de las dos enfermedades, para describir la asociación de las patologías con síndromes psiquiátricos establecidos que, en muchas ocasiones, son la primera manifestación de la enfermedad. *Método:* se revisaron las bases de datos Medline, Ovid y Cochrane, así como la bibliografía de los artículos más relevantes. Además, se hizo una búsqueda sobre el tema en las tablas de contenido de las revistas más significativas. *Conclusión:* se encontró que es importante explorar activamente la sintomatología psiquiátrica, tanto en las fases activas de la enfermedad como en la etapa de tratamiento.

Palabras clave: neurología, psiquiatría, esclerosis múltiple, degeneración hepatolenticular.

Title: Neuropsychiatric Aspects of Hepatolenticular Degeneration and Multiple Sclerosis

Abstract

Introduction: With some frequency patients suffering from Wilson's disease or multiple sclerosis presents with psychiatric symptomatology that affects the evolution of their clinical picture and pharmacological therapy. *Objective:* To review the psychopathological characteristics of both diseases, to describe the association of these pathologies with established psychiatric syndromes that in many occasions are the first manifestation of the disease. *Method:* Medline, Ovid and Cochrane, and also the bibliography of the most relevant papers. Finally, information about the topic was gathered by reviewing manually the indexes of the most important publications. *Conclusion:* It was found that it was very important to look for psychiatric symptomatology both in acute phases of the disease and during treatment periods.

Keywords: Neurology, psychiatry, multiple sclerosis, hepatolenticular degeneration.

.....
¹ Médica psiquiatra, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Servicio de Psiquiatría de Enlace, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

² Médico psiquiatra. Docente de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Servicio de Psiquiatría de Enlace, Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Introducción

La enfermedad de Wilson (EW) y la esclerosis múltiple (EM) son dos enfermedades de baja prevalencia, pero las personas que las sufren frecuentemente presentan sintomatología psiquiátrica que complica la evolución y la terapia farmacológica; por eso el objetivo de esta revisión es destacar las características psicopatológicas y las modalidades de tratamiento que pueden emplearse para el manejo de estos pacientes.

Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular)

Esta rara enfermedad del metabolismo del cobre, descrita en 1912 por Kinnier Wilson (1), es de transmisión autonómica recesiva y tiene una incidencia de 1 en 37.000 (2). Una mutación en el cromosoma 13q14 en el gen ATP7B produce una proteína transmembrana ATPasa que liga el cobre y genera la acumulación de este metal en el hígado (3). Se han descrito alrededor de 300 mutaciones genéticas en diferentes grupos étnicos.

Poco se conoce acerca del papel del gen de la EW en el sistema nervioso central. Los hallazgos actuales muestran la importancia de los metales en la neurobiología. Dos proteínas relacionadas con la neurodegeneración están unidas al cobre: la proteína precursora de amiloide (APP), relacionada con la

enfermedad de Alzheimer, y la proteína priónica, relacionada con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Otra posible conexión entre la alteración del metabolismo del cobre y las alteraciones neuropsiquiátricas se encuentra en la vía de la producción de radicales libres en el cerebro, derivados del cobre.

Para prevenir el estrés oxidativo mediado por metales, la célula ha generado complejos sistemas transportadores de metales que se ven alterados en la EW. La APP es un regulador principal de la homeostasis del cobre neuronal y tiene un dominio ligado al cobre (CuBD). Existen diversas enzimas en el cerebro que contienen cobre, como la beta-dopamina hidroxilasa o la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1). Su actividad se puede ver alterada por la sobrecarga de cobre resultante y puede ayudar a explicar algunos de los hallazgos clínicos. La EW parece asociarse con un déficit de dopamina (4) que puede estar vinculado con las manifestaciones psiquiátricas.

El diagnóstico de la EW se basa en criterios de laboratorio, y la presencia de dos de los siguientes cuatro criterios en un paciente hace muy probable el diagnóstico: <20 mg/dl de ceruloplasmina, >100 µg de cobre urinario en la orina de 24 horas, >250 µg/g de cobre hepático y anillos de Kayser-Fleischer. La EW no tratada es progresiva y fatal. Las principales manifestaciones clínicas

son hepáticas y neuropsiquiátricas. El comienzo de los síntomas se presentan en las primeras cuatro décadas de la vida, con un promedio de edad de 17 años.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica inicial en un tercio de los pacientes se da con síntomas hepáticos; un tercio, con síntomas neurológicos, y un tercio, con síntomas psiquiátricos. La presentación clínica hepática incluye hepatitis y cirrosis, en algunos casos fulminante. Las principales manifestaciones neurológicas encontradas en un estudio que evaluó a 119 pacientes fueron: disartria (91%), alteración de la marcha (75%), risa sardónica (72%), distonía (69%), rigidez (66%), temblor (60%) y disfagia (50%). Entre las menos frecuentes están: corea (16%) y atetosis (14%). Las presentaciones neurológicas más raras son las convulsiones (4,2%) y los signos piramidales (3%) (5). Menos frecuente es la presencia de anemia hemolítica; enfermedades renal, reumatológica, dermatológica o cardíaca, y alteraciones endocrinas.

Síntomas psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos son variados y en un inicio pueden ser sutiles y pasar inadvertidos. Los cambios en la personalidad y el comportamiento (irritabilidad y agresividad) son los más descritos. Con frecuencia, también en estos pacientes se describe

una preocupación por lo sexual, y se muestran desinhibidos en este aspecto (6). En una revisión de 195 casos de EW se encontró que la prevalencia de alteraciones mentales estuvo alrededor del 50%. El 20% de estos pacientes habían sido evaluados por psiquiatría antes de confirmarse el diagnóstico de EW (7). Los anillos de Kayser-Fleischer (producidos por el depósito de cobre en la córnea) son más frecuentes en los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas.

DEPRESIÓN Y EW

Un estudio prospectivo de depresión mayor en la EW arrojó una incidencia del 27% (8). Si bien no está claro el mecanismo implicado en esta depresión, se piensa que puede tratarse de un doble mecanismo, de tipo reactivo (por la enfermedad) y de tipo directo (por las alteraciones en diferentes estructuras cerebrales). También se han descrito episodios maníacos. En cuanto al tratamiento, se sabe del efecto directo de los quelantes de cobre sobre los síntomas depresivos. Por lo tanto, una terapia combinada (quelantes de cobre más antidepressivo) puede ser un buen enfoque para estos pacientes (9).

PSICOSIS Y EW

Los síntomas psicóticos son poco frecuentes en la EW. Semejan una esquizofrenia paranoide típica y se asocia con signos extrapiramidales

muy graves, propios de las manifestaciones neurológicas de la EW, pero que son interpretados como secundarios al uso de antipsicóticos. Este tipo de enfoque clínico retrasa en algunos pacientes el diagnóstico de la EW. En casos descritos en la literatura médica, que ilustran esta situación, a un paciente se le hizo el diagnóstico de esquizofrenia paranoide y extrapiramidalismo de muy difícil manejo, y sólo después de doce años de tratamiento con antipsicóticos fue diagnosticado con EW (10-11).

Se ha hecho el diagnóstico de trastorno delirante y EW y se ha logrado mejoría de los síntomas psicóticos luego de cuatro meses de farmacoterapia combinada (antipsicóticos y quelantes de cobre) (12). En algunos pacientes se ha diagnosticado trastorno por déficit de atención e hiperactividad y epilepsia, y solamente estudios de neuroimagen establecieron el diagnóstico de EW (13). Las presentaciones neuropsiquiátricas se asocian más con la presencia de disartria y comportamiento incongruente, que los pacientes que sólo presentan síntomas neurológicos (14).

OTRAS PRESENTACIONES CLÍNICAS DE LA EW

La catatonía, que es una condición relativamente rara, puede ocurrir más frecuentemente en estos pacientes (15). Existen reportes en la literatura médica sobre la presentación de esta enfermedad en niños.

Un caso de éstos fue descrito en un niño de ocho años de edad con pobre desarrollo cognitivo y dolor abdominal (16). En una niña de once años, la enfermedad se presentó con debilidad y depresión respiratoria, asociadas con hipopotasiemia grave refractaria al tratamiento y falla renal aguda (17). También se ha descrito recientemente la asociación entre síntomas neurológicos y disfunción olfatoria en pacientes con manifestaciones hepáticas. En estos pacientes, la cronicidad del extrapiramidalismo fue directamente proporcional a la alteración de la función olfatoria (18).

Tratamiento

Los tratamientos que buscan quelar el cobre (como la penicilamina y el zinc) logran estabilizar y mejorar los síntomas en el 76% de los pacientes (19). La recuperación de los síntomas psiquiátricos ha sido poco estudiada, pero hace pensar en una base orgánica de las alteraciones (20). Se ha descrito cómo los cambios comportamentales y la psicosis parecen responder mejor al tratamiento con quelantes de cobre, que la mejoría clínica en cuanto a la irritabilidad y la depresión (14).

La progresión de la enfermedad, una vez instaurado el tratamiento, es más frecuente por síntomas neuropsiquiátricos que hepáticos. Los efectos adversos al tratamiento quelante se presentan hasta en el 74% de los pacientes, principalmente asociados con la penicilamida.

El trasplante hepático está indicado para pacientes con EW, en quienes el tratamiento médico es infectivo. Sin embargo, se plantea la necesidad de seleccionar a los “mejores candidatos” para recibir el trasplante. Dentro de los pacientes a quienes se piensa no se les debería ofrecer se mencionan, por ejemplo, aquellos con una enfermedad psiquiátrica grave o son ideación suicida (1). Existen reportes de mejoría de los síntomas neurológicos y psiquiátricos en pacientes con EW, quienes han sido transplantados de hígado (1). Por lo tanto, este es un tema complejo que plantea dilemas éticos y exige discusión transdisciplinaria.

Finalmente, la heterogeneidad clínica con la cual se presenta la EW exige a los clínicos familiaridad con los diferentes síntomas (hepáticos, neurológicos y psiquiátricos), que pueden presentar estos pacientes, para sospechar clínicamente la presencia de la enfermedad y establecer un tratamiento temprano.

Esclerosis múltiple

La EM es un trastorno de la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal, que se caracteriza patológicamente por una desmielinización inflamatoria de los axones y por gliosis. La alteración neurológica comprende alteración en la visión (visión borrosa, alteración de la percepción del color, diplopía),

hipoestesia, parestesias, ataxia, así como disfunción vesical y anal.

Su comienzo está ubicado entre los 18 y los 50 años de edad. El 80% de los casos es del tipo recurrente-remite, y el 20%, crónico progresivo. Algunos pacientes permanecen libres de síntomas durante décadas. El tipo recurrente-remite aparece con mayor frecuencia en mujeres y el tipo progresivo con deterioro neurológico afecta más a los hombres (21).

La patogenia de la EM aún es poco conocida. Se piensa que los cambios inflamatorios en la sustancia blanca son mediados por el sistema inmune. Si bien el riesgo absoluto en familiares de primer grado de un paciente con EM es menos de 5% (esto es, 20 a 40 veces mayor que en la población general), estudios de linaje genético han mostrado una asociación con los genes del sistema mayor de histocompatibilidad y otros genes relacionados con el sistema inmune. Infecciones y otros agentes ambientales también pueden contribuir a su aparición; sin embargo, una asociación causal no ha sido determinada (21).

Los pacientes con EM pueden experimentar múltiples síntomas, entre ellos espasticidad, fatiga, disfunción vesical, disfunción sexual, dolor, cambios cognitivos, depresión, síntomas psicóticos y catatonía. Muchos de estos síntomas están interrelacionados (por ejemplo, la espasticidad puede llevar al dolor, y

la fatiga, a disfunción cognitiva y a depresión). En un estudio realizado en Italia, en el cual se incluyeron 665 pacientes, 249 (37%) de ellos tomaban algún medicamento para estos síntomas. Los más frecuentes eran dolor (28%), espasticidad (27%) y trastornos del ánimo (16%). El manejo de la EM está dirigido en tres esferas:

- Modificación de la enfermedad: a través de mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores o inmunosupresores. Los interferones son antiinflamatorios y previenen las recaídas. El glatiramer actúa como inmunomodulador; el mitoxantrone, como inmunosupresor, y los corticosteroides, como antiinflamatorios e inmunosupresores.
- Manejo de las recaídas: corticosteroides.
- Manejo de los síntomas.

A continuación se presenta una revisión de los aspectos más importantes de cada uno de ellos.

Espasticidad

La espasticidad se da en un 40%-85% de los pacientes con EM, y su manejo va desde terapia física y de relajación hasta terapia farmacológica, que busca la relajación muscular. Entre los medicamentos utilizados, los más comunes son el baclofén (agonista GABA), la toxina botulínica, el clonazepam,

el dantrolene (relajante muscular de acción directa), el diazepam, la gabapentina (anticonvulsivo) y la tizanidina (antagonista del receptor alfa-adrenérgico). Aunque es la terapéutica más utilizada, tiene pocos hallazgos sobre su uso. Estos medicamentos son parcialmente efectivos y se asocian con sedación, debilidad y dificultades cognitivas.

Fatiga

La fatiga es un síntoma común que ocurre hasta en el 97% de los pacientes con EM. Una tercera parte de los pacientes la consideran como su síntoma más incapacitante. Puede ser un efecto directo de la EM o un efecto secundario del tratamiento. Entre los factores que la precipitan están las medicaciones, las infecciones, la anemia, el hipotiroidismo, los trastornos del ánimo, el clima caliente/húmedo, los trastornos del sueño y las espasticidad.

Todos los factores deben tratarse, sea con terapia farmacológica (trastornos del ánimo o del sueño) o no farmacológica, con cambios y ejercicios. Los fármacos utilizados para el manejo de la fatiga en la EM incluyen modafinil, amantadina, cafeína, anfetaminas, antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS] y bupropion) y aspirina.

Disfunción sexual

Ocurre hasta en el 75% de los pacientes con EM. El manejo va

dirigido hacia el síntoma específico. La disfunción eréctil puede ser manejada con inhibidores de fosfodiesterasas (sildenafil o vardenafil). La anorgasmia, la disminución de la libido y la sequedad vaginal pueden ser manejadas con estimuladores, lubricantes y estrógenos tópicos.

Dolor

Entre el 29% y el 86% de los pacientes con EM presentan dolor. Éste puede clasificarse como agudo o crónico, al igual que como neuropático, somático o psicógeno. Para ellos se utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opioides, anticonvulsivos, antidepressivos tricíclicos o bloqueos nerviosos, dependiendo del tipo de dolor y de la sintomatología asociada.

En un estudio realizado con 68 pacientes con dolor, sólo el 38,5% de ellos recibía tratamiento de la siguiente manera: 69,2%, antiinflamatorios; 42,3%, analgésicos generales; 19,2%, relajantes musculares; 15,4%, anticonvulsivos; 11,5%, opioides, y 11,5%, antidepressivos. Adicionalmente, el 19,2% recibía terapias alternativas, como acupuntura, masajes, terapia física y tratamientos quiroprácticos.

Cambios cognitivos en la EM

Los cambios cognitivos ocurren entre el 45% y el 60% de los pacientes con EM (22-24), aun cuando esta alteración muchas veces pasa inadvertida y es poco evidente en el

examen Minimental. Evaluaciones sistemáticas de la memoria muestran que en la mitad de los pacientes se altera en los primeros cinco años luego del diagnóstico (25). En la mayoría de los estudios, el decline cognitivo no se asoció con la alteración física, el ánimo depresivo o la duración de la enfermedad (23). Un empeoramiento drástico en el funcionamiento cognitivo puede ocurrir durante un episodio agudo y remitir completamente meses después (26).

Depresión en la EM

Los pacientes con EM tienen un riesgo mayor de sufrir depresión que la población general, y es el trastorno mental más común en esta enfermedad. Esta depresión reduce significativamente la calidad de vida de estas personas; por lo tanto, es importante hacer esfuerzos por reconocerla y tratarla apropiadamente. El tipo de curso de la enfermedad (remitente-recurrente o progresivo-crónico) no influye en el estado afectivo o cognitivo (27). Varios estudios han mostrado una prevalencia del 25% al 41% (28-29).

Cuando se comparan grupos de pacientes con EM, se encuentra que la depresión es más frecuente en los pacientes más jóvenes, independiente de la discapacidad física (30). Los síntomas vegetativos o somáticos en estos pacientes no discriminan depresión de síntomas como la fatiga, que son propios de la EM. La presencia de la tríada cognitiva de

Beck, de ideación suicida, de cambios en la funcionalidad no relacionada con discapacidad física por la enfermedad, de síntomas psicóticos congruentes con el afecto, así como variación diurna en el afecto, deben orientar al clínico a pensar en la presencia de depresión.

Los trastornos afectivos que ocurren en personas EM han sido atribuidos a un doble mecanismo: impacto psicosocial de una enfermedad crónica discapacitante y a las lesiones estructurales de desmielinización cerebral. Los estudios que han tratado de explicar mejor esto, sugieren que mientras existe una correlación entre síntomas depresivos crónicos, discapacidad progresiva y carencia de red social de apoyo, los episodios maníacos y depresivos mayores pueden ser las manifestaciones psiquiátricas de lesiones desmielinizantes que pueden ser la primera manifestación de EM, por lo tanto el tratamiento de estos episodios maníacos y depresivos puede requerir un manejo con antiinflamatorios que por otro lado pueden precipitar episodios psicóticos (31).

La ideación suicida es muy común en la EM. Hasta el 25% de los pacientes atendidos por consulta han aceptado haber tenido ideación suicida en la semana previa a su cita médica. Cerca del 3% de los pacientes con EM mueren por suicidio. Un estudio que evaluó a 3.000 personas fallecidas en un lapso de

16 años con EM encontró que el 15% de las muertes eran atribuidas a esta causa (32). Algunos factores de riesgo son: hombre, menor de 60 años, comienzo temprano de la enfermedad, historia previa de depresión, aislamiento social, abuso de sustancias, trastorno de personalidad límite y antisocial (33-34).

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

El diagnóstico diferencial de depresión en la EM incluye trastorno de ajuste, cambios paroxísticos en el afecto (como llanto y risa patológica) y cambios en el afecto relacionados con medicamentos usados para el tratamiento de la EM. Dentro de los medicamentos usados para el tratamiento general de la enfermedad, se conoce que los esteroides inducen una disminución en el afecto y otras enfermedades y trastornos.

Todos los medicamentos antiespasticidad se han asociado con una disminución en el afecto (entre ellos baclofén, dantrolene y tizanidina). Existen también reportes de cambios psiquiátricos que incluyen depresión luego de la suspensión abrupta del baclofén y otros medicamentos. Por lo tanto, al buscar síntomas de depresión, es necesario detallar la historia de toma de medicamentos y la correlación con los síntomas afectivos (29). En cuanto al tratamiento con interferón beta-1a o 1b y la aparición de depresión, existe controversia, puesto

que algunos estudios recientes prospectivos no han encontrado tal incremento en el riesgo (29).

En cuanto al tratamiento de la depresión en pacientes con EM, se debe tener como principio básico iniciar con dosis bajas e incrementarlas de forma lenta desde que la gravedad de la depresión no exija algo diferente. Hay estudios que muestran la respuesta positiva al tratamiento con fluoxetina, sertralina, así como mejoría en la calidad de vida (35). Aparte de lo anterior, se ha descrito un posible efecto neuroprotector de la fluoxetina en estos pacientes (36). Se prefiere iniciar manejo antidepresivo con ISRS, por su mejor perfil de efectos secundarios; además, por el riesgo de intoxicación letal con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) y tricíclicos.

Dentro de los tratamientos para el manejo de la EM, se ha especulado sobre el papel benéfico de los cannabinoides, por su capacidad para reducir la espasticidad y decontrolar el dolor; sin embargo, su uso se asocia con alteración cognitiva y puede promover una depresión mayor. Adicionalmente, es conocida su capacidad para generar dependencia. Todo esto inclina la balanza contra el uso terapéutico de los cannabinoides en la EM (37).

Dentro de los tratamientos más usados para la EM se encuentran preparaciones recombinantes de

interferón alfa, que presentan varios efectos adversos neuropsiquiátricos. Entre ellos está la depresión, que se instaura lentamente entre semanas y meses después del inicio del tratamiento, y se presenta entre el 21% y el 58% de los pacientes.

El factor de riesgo que más se ha asociado con la aparición de depresión y tratamiento con interferón alfa es la presencia de síntomas depresivos y ansiosos antes del inicio del tratamiento y el antecedente personal de otro(s) episodio(s) depresivo(s). Aparte de lo anterior, el sexo femenino, las dosis altas de interferón alfa y la mayor duración del tratamiento constituyen factores de riesgo con menor aparición en los estudios de investigación.

Existen dos aproximaciones al tratamiento de la depresión secundaria a este tratamiento: tratamiento antidepresivo previo al inicio del interferón alfa, especialmente en aquellos pacientes en quienes se observen altos niveles de ansiedad y síntomas depresivos, o evaluar estrechamente a estos pacientes, para buscar síntomas depresivos e iniciar el tratamiento rápidamente una vez detectados.

Algunos estudios han caracterizado la depresión de los pacientes que reciben interferón alfa y han encontrado dos síndromes que se sobreponen: uno típicamente depresivo, caracterizado por ánimo bajo, ansiedad y alteraciones cognitivas

típicas de la depresión, y un síndrome neurovegetativo, que presenta fatiga, anorexia, dolor y retardo psicomotor. El primero responde bien al tratamiento con antidepresivos serotoninérgicos, mientras que el segundo responde menos bien a los ISRS y mejor a fármacos con acción dual serotoninérgica y noradrenérgica (otras opciones pueden ser bupropion, psicoestimulantes o modafinil).

También es clara la posibilidad del interferón alfa de inducir crisis maníacas, en cuyo caso es necesario suspender el antidepresivo (si lo está recibiendo) e iniciar el manejo con un estabilizador del ánimo (38-40). El delirium es otro síndrome asociado con el uso de interferón alfa, que típicamente se caracteriza por desorientación, letargia, somnolencia, retardo psicomotor, dificultades para hablar y escribir, parkinsonismo y síntomas psicóticos. También se ha descrito un delirium que se instaura rápidamente, al inicio del tratamiento. Las crisis maniformes descritas cursan con gran irritabilidad, disforia, agitación y, algunas veces, con euforia.

NEUROIMAGEN Y DEPRESIÓN

Existe una relación compleja entre discapacidad, dolor, fatiga, percepción de la enfermedad, pronóstico, localización de la lesión y depresión. Los estudios de neuroimagen con resonancia nuclear magnética no han logrado asociar lesiones espe-

cíficas en el cerebro y la presencia o aparición de depresión, excepto por una posible relación entre lesiones en la región temporal derecha y una mayor gravedad en la depresión. Se han descrito anticuerpos contra la serotonina en pacientes con esclerosis múltiple, lo que se ha interpretado como alteración del sistema inmune y podría influir en la función del receptor de serotonina (41).

Síntomas psicóticos y EM

Los síntomas psicóticos en la EM no son tan frecuentes como la depresión. El problema de una psicopatología muy florida, como puede ser en el caso de los síntomas psicóticos, es que los síntomas neurológicos pasan inadvertidos. Un estudio que revisó 2.720 ingresos consecutivos en tres unidades psiquiátricas encontró 10 pacientes con EM, 7 de los cuales tenían antecedentes de hospitalizaciones psiquiátricas antes del diagnóstico. Además, en 4 de estos 7 pacientes, los síntomas neurológicos no fueron relacionados con EM. Tres de estos 4 pacientes eran psicóticos y el cuarto presentó catatonía en el momento del ingreso hospitalario (42). Se calcula que cerca del 5% de los pacientes pueden tener estas manifestaciones.

Aun cuando se ha descrito la correlación entre psicosis, EM y lesiones del lóbulo temporal —por ejemplo, en una mujer de 35 años de edad se halló EM con psicosis, y al comparar la imagen reciente con las previas

de resonancia nuclear magnética, se evidenció una significativa progresión de las lesiones dentro de la sustancia blanca periventricular del lóbulo temporal izquierdo (43)—, son pobres los hallazgos en torno a este tema, lo que señala la necesidad de estudios prospectivos que puedan aclarar un poco más la relación entre la afectación del lóbulo temporal y la aparición de síntomas psicóticos.

El manejo de los síntomas psicóticos en los pacientes con EM presenta una dificultad en cuanto al enfoque terapéutico más adecuado, puesto que los síntomas pueden generarse por lesiones desmielinizantes agudas que responden al tratamiento con corticoesteroides, y estos medicamentos, a su vez, pueden exacerbar o generar los síntomas psicóticos (44). Una propuesta que concilia estas dos posiciones es el manejo concomitante con esteroides y antipsicóticos atípicos, que causan menor rigidez y efectos secundarios.

Los síntomas psicóticos pueden estar enmarcados dentro de los síntomas de un delirium. Se reportó el caso en una mujer de 58 años de edad con EM progresiva con paresia en un miembro inferior izquierdo y delirios de persecución. La resonancia nuclear magnética mostró una lesión en el hipocampo izquierdo (45). La mayoría de los estudios de tratamiento de síntomas psicóticos en EM son con clozapina, debido al perfil libre de efectos extrapirami-

dales; sin embargo, existen reportes de uso de quetiapina, olanzapina y ziprasidona (46).

Catatonía y EM

Se ha descrito la asociación entre catatonía y EM, por lo que se recomienda buscar activamente una enfermedad neurológica de base en los pacientes que la presenten. En el contexto de la EM, la catatonía puede tener su origen en las lesiones desmielinizantes y en un trastorno afectivo grave, por lo que el enfoque terapéutico debe encaminarse a resolver este doble vínculo (47).

Referencias

1. Ala A, Walter AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet*. 2007; 369(9559):397-408.
2. Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol*. 2005;12(3):333-63.
3. Cuthbert JA. Wilson's disease: a new gene and an animal model for an old disease. *J Investig Med*. 1995;43:323-26.
4. Kitzberger R, Madl C, Ferenci P. Wilson disease. *Metab Brain Dis*. 2005;20(4):295-302.
5. Machado A, Chien HF, Deguti MM, Cançado E, Azevedo RS, Scaff M, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord*. 2006;21(12):2192-6.
6. Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol*. 1995;65:171-8.
7. Denning TR, Berríos GE. Wilson's disease-psychiatric symptoms in 159 cases. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1126-34.
8. Oder W, Grima G, Kollegger H, Ferenci P, Schneider B, Deecke L. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a consecutive study of 45 cases. *J Neurol*. 1991;238(5):281-7.

9. Walter G, Lyndon B. Depression in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). *Aust N Z J Psychiatry*. 1997;31(6):880-2.
10. Saint-Laurent M. Schizophrenia and Wilson's disease. *Can J Psychiatry*. 1992;37(5):358-60.
11. Jukic I, Titlic M, Tonkic A, Dodig G, Rogosic V. Psychosis and Wilson's disease: a case report. *Psychiatr Danub*. 2006;18(1-2):105-7.
12. Wilchowicz HM, Cubala WJ, Slawek J. Wilson's disease associated with delusional disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;60(6):758-60.
13. Lin JJ, Lin KL, Wang HS, Wong MC. Psychological presentations without hepatic involvement in Wilson disease. *Pediatr Neurol*. 2006;35(4):284-6.
14. Dening TR, Berríos GE. Wilson's disease: a longitudinal study of psychiatric symptom. *Biol Psychiatry*. 1990;28(3):255-65.
15. Brewe GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(3):139-64.
16. Gronlund J, Nanto-Salonen K, Venetoklis J, Holmberg RL, Heinonen A, Stahlberg MR. Poor cognitive development and abdominal pain: Wilson's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(3):361-4.
17. Narayanan P, Chetan G, Mahadevan S. Wilson's disease presenting as respiratory failure. *Indian J Pediatr*. 2006;73(1):99-100.
18. Mueller A, Reuner U, Landis B, Kitzler H, Reichmann H, Hummel T. Extrapyramidal symptoms in Wilson's disease are associated with olfactory dysfunction. *Mov Disord*. 2006;21(9):1311-6.
19. Stern TA, Fricchione GL, Cassem NH, Jellinek M, Rosenbaum JF. *Handbook of general hospital psychiatry*. 5th ed. New York: Mosby; 2004. p. 479-500.
20. Dening TR. The neuropsychiatry of Wilson's disease: a review. *Int J Psychiatry Med*. 1991;21(2):135-48.
21. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(13):938-52.
22. Ivnik RJ. Neuropsychological test performance as a function of the duration of MS-related symptomatology. *J Clin Psychiatry*. 1978;39(4):304-12.
23. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*. 1991;30(Pt 4):333-48.
24. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
25. Truelle JL, Palisson E, Le Gall D, Stip E, Derouesne C. Troubles intellectuels et thymique dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 1987;143(8-9):595-601.
26. Franklin GM, Nelson LM, Filley CM, Heaton RK. Cognitive loss in multiple sclerosis: case reports and review of the literature. *Arch Neurol*. 1989;46(2):162-7.
27. Möller A, Wiedemann G, Rohde U, Backmund H, Sontang A. Correlates of cognitive impairment and depressive mood disorder in multiple sclerosis. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;89(2):117-21.
28. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: an epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1862-8.
29. Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
30. Richards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 1: i48-52.
31. Garland EJ, Zis AP. Multiple sclerosis and affective disorders. *Can J Psychiatry*. 1991;36(2):112-7.
32. Sadovnick AD, Eisen K, Evers GC, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology*. 1991;41(8):1193-6.
33. Arciniegas DB, Anderson CA. Suicide in neurologic illness. *Curr Treat Options Neurol*. 2002;4(6):457-68.

34. Stenage EN, Stenager E. Suicide and patients with neurologic diseases: methodologic problems. *Arch Neurol.* 1992;49(12):1296-1303.
35. Hart S, Fonavera I, Merluzzi N, Mohr DC. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in multiple sclerosis patients. *Qual Life Res.* 2005;14(3):695-703.
36. Mostert JP, Sijens PE, Oudkerk M, De Keyser J. Fluoxetine increases cerebral white matter NAA/Cr ratio in patients with multiple sclerosis. *Neurosci Lett.* 2006;402(1-2):22-4.
37. Smith PF. The safety of cannabinoides for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4(3):443-56.
38. Raison CL, Demetrasvili M, Caparon L, Millar AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alfa: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005;19(2):105-23.
39. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord.* 2004;15;82(2):175-90.
40. Feinstein A, O'Connor P, Feinstein K. Multiple sclerosis, interferon beta-1b and depression A prospective investigation. *J Neurol.* 2002;249(7):815-20.
41. Schott K, Schaefer JE, Richartz E, Batra A, Eusterschulte B, Klein R, et al. Autoantibodies to serotonin in serum of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2003;121(1):51-7.
42. Pine DS, Douglas CJ, Charles E, Davies M, Kahn D. Patients with multiple sclerosis presenting to psychiatric hospitals. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(7):297-306.
43. Reiss JP, Sam D, Sareen J. Psicosis in multiple sclerosis associated with left temporal lobe lesions on serial MRI scans. *J Clin Neurosci.* 2006;13(2):282-4.
44. Íñiguez C, Campos R, Larrodé P, Mauri JA, Morales F. [Steroid treatment of acute psychosis associated with multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2000;31(9):841-4.
45. Castellanos-Pinedo F, Galindo R, Adeva-Bartolome MT, Zurdo M. [A relapse of multiple sclerosis manifesting as acute delirium]. *Neurología.* 2004;19(6):323-5.
46. Davids E, Hartwig U, Gastpar M. Antipsychotic treatment of psychosis associated with multiple sclerosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(4):743-4.
47. Méndez MF. Multiple sclerosis presenting as catatonia. *Int J Psychiatry Med.* 1999;29(4):435-41.

Recibido para evaluación: 14 de mayo de 2007
Aprobado para publicación: 2 de agosto de 2007

Correspondencia
Diana Restrepo Bernal
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario San Vicente de Paúl
Calle 64 No. 510-154
Medellín, Colombia
rafalinco@geo.net.co