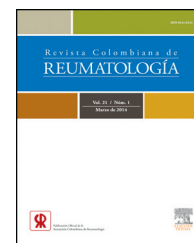




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



## Artículo de revisión

# Compromiso del sistema nervioso central en el lupus eritematoso sistémico



Diana Díaz-Cortés<sup>a</sup>, Néstor Correa-González<sup>b</sup>, María Claudia Díaz<sup>c</sup>,  
Juan Martín Gutiérrez<sup>c</sup> y Daniel G. Fernández-Ávila<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Neurología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Grupo Javeriano de Investigación en Enfermedades Reumáticas, Bogotá, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2014

Aceptado el 4 de febrero de 2015

On-line el 16 de marzo de 2015

### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Vasculitis

Convulsión

Morbilidad

Mortalidad

## R E S U M E N

**Objetivos:** Revisar los criterios diagnósticos, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones neurológicas, diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones del lupus eritematoso sistémico en el sistema nervioso central.

**Métodos:** Búsqueda de la literatura en bases de datos (PubMed), complementada con la revisión de las bibliografías que figuran en los artículos identificados. Para la selección de la bibliografía no se limitó el tiempo de publicación y solo se incluyeron artículos en español y en inglés.

**Resultados:** El compromiso del sistema nervioso central es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Manifestaciones comunes (incidencia acumulada mayor al 5%) incluyen ataques cerebrovasculares y convulsiones; son relativamente poco comunes (1-5%) la disfunción cognitiva, la confusión aguda y la psicosis, mientras que los trastornos neuropsiquiátricos restantes son inusuales (menos del 1%). Los mecanismos que pueden conducir a estas manifestaciones incluyen lesiones intracraneales vasculares (vasculitis y trombosis), producción de autoanticuerpos frente a antígenos neuronales, ribosomas y fosfolípidos, y la inflamación relacionada con la producción local de citoquinas. Las pruebas serológicas, el estudio de líquido cefalorraquídeo y las imágenes han sido utilizados para apoyar el diagnóstico clínico. El tratamiento se basa en el uso de corticosteroides, inmunosupresores y medicamentos sintomáticos. El tratamiento antiplaquetario y anticoagulante se realiza cuando se encuentran títulos moderados a altos de anticuerpos antifosfolípidos.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielfernandezmd@gmail.com (D.G. Fernández-Ávila).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.02.001>

0121-8123/© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Conclusiones:** La afectación de órganos vitales, como el cerebro, en los pacientes con lupus eritematoso sistémico impulsa los esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico de enfermedad neuropsiquiátrica asociada a lupus eritematoso sistémico, para guiar decisiones terapéuticas eficaces.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Todos los derechos reservados.

## Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus  
Vasculitis  
Seizures  
Morbidity  
Mortality

**Objectives:** To review the epidemiological, pathophysiological, and neurological manifestations, as well as the diagnosis and treatment of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus.

**Methods:** A literature search was performed using PubMed database complemented by review of literature references listed in identified articles. There were no limits to publication date of the literature references. Only articles in English and Spanish were included.

**Results:** Central nervous system involvement is one of the major causes of morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus patients. Common disorders (cumulative incidence > 5%) were cerebrovascular disease and seizures, and relatively uncommon (1-5%) were severe cognitive dysfunction, acute confusional state, psychosis, while the remaining neuropsychiatric disorders were unusual (less than 1%). Mechanisms that can lead to neuropsychiatric manifestations include intracranial vascular lesions (vasculitis and thrombosis), autoantibody production against neuronal antigens, ribosomes, and phospholipids, and inflammation related to local cytokine production. Serological tests, cerebrospinal fluid, and imaging investigations have been used to support the clinical diagnosis. Treatment is based on the use of corticosteroids, immunosuppressants, and symptomatic treatment. The use of antiplatelet and antithrombotic drugs was indicated when positive moderate-to-high titres of anti-phospholipid antibodies were present.

**Conclusions:** The involvement of vital organs and tissues, such as the brain, in patients with systemic lupus erythematosus, impels efforts to develop diagnostic tools for systemic lupus erythematosus associated neuropsychiatric disease to guide effective therapeutic decisions.

© 2014 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.  
All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la pérdida de tolerancia a antígenos propios, producción de autoanticuerpos patogénicos y daño a múltiples órganos<sup>1</sup>. El curso clínico está caracterizado por periodos de remisiones y de recaídas. Las mujeres se encuentran más frecuentemente afectadas que los hombres, en una razón mujer:hombre de 9:1<sup>2</sup>. La prevalencia oscila entre 10-150 casos por cada 100.000 habitantes<sup>3,4</sup>, con una tasa de supervivencia a 10 años del 70%<sup>4</sup>.

El LES tiene un espectro clínico amplio con una variedad de signos y síntomas que comprometen diferentes órganos y sistemas, incluyendo el sistema nervioso central (SNC)<sup>3</sup>. La naturaleza heterogénea del LES explica el amplio espectro de subfenotipos (por ejemplo, nefritis lúpica).

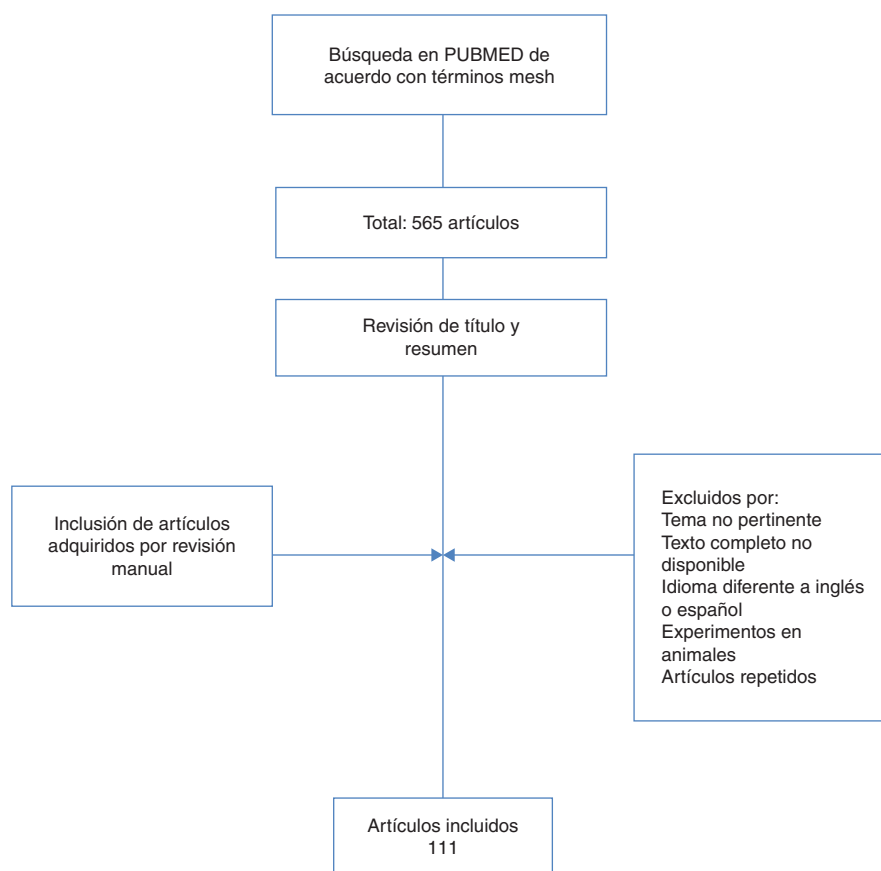
El compromiso neurológico en el LES comprende las diversas manifestaciones psiquiátricas y neurológicas que se desarrollan secundarias al daño del SNC. Su importancia clínica radica en el impacto en la mortalidad, en la calidad de vida y en los puntajes de severidad y de daño orgánico<sup>5</sup>.

El LES neuropsiquiátrico (LESNP) puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de LES, pero comúnmente (50-60%) se produce en el primer año después del diagnóstico de LES, en presencia de actividad generalizada de la enfermedad (40-50%)<sup>6</sup>.

El artículo busca realizar una revisión narrativa de los criterios diagnósticos, epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos diagnóstico y tratamiento de pacientes con LESNP.

## Métodos

Se realizó una revisión de la literatura en PubMed de revisiones y metaanálisis publicados hasta julio de 2013, que incluyeran solo adultos. La búsqueda fue limitada a idiomas español e inglés, incluyendo combinaciones de los siguientes términos: «systemic lupus erythematosus» [Mesh], «central nervous system» [Mesh], «Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus» [Majr]. La información fue recolectada de los artículos: epidemiología, manifestaciones clínicas, enfoque



**Figura 1 – Flujograma de selección de artículos.**  
Modificada de Rhiannon<sup>20</sup>.

diagnóstico y terapéutico de pacientes con LES y compromiso del SNC (fig. 1).

### Definición y criterios diagnósticos

En 1999 el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) define 19 síndromes clínicos dentro de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES<sup>7,8</sup>, con el fin de estandarizar la evaluación diagnóstica clínica y paraclínica (técnicas de imagen y test neurológico), que se le debería realizar a un paciente con LES. Doce de estas manifestaciones son específicas del SNC e incluyen meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndromes desmielinizantes, cefalea (incluyendo migraña e hipertensión endocraneana benigna), trastornos del movimiento (corea), mielopatía, convulsiones, estado confusional agudo, trastorno de ansiedad, disfunción cognitiva, trastorno del ánimo y psicosis<sup>6,7,9</sup>.

Clásicamente los criterios del ACR han sido ampliamente usados en el diagnóstico de los pacientes con LES, contando con un 85% de sensibilidad y un 95% de especificidad<sup>10,11</sup>, siempre y cuando el paciente cumpla 4 de los 11 criterios (tabla 1).

En los últimos años, grupos como el SLICC<sup>12</sup> han revisado y evaluado los criterios propuestos por el ACR en 1982 y proponen una nueva clasificación en la cual se incluyen manifestaciones no tenidas en cuenta previamente (tabla 2).

El diagnóstico de lupus según los criterios del SLICC se hace si el paciente cumple 4 de los criterios anteriormente listados o si presenta nefritis lúpica probada por biopsia más la presencia de ANAS o anti-ADNds. Estos tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 84%<sup>7</sup>.

Vale la pena resaltar que en los criterios diagnósticos del SLICC, en cuanto a manifestaciones neuropsiquiátricas se refiere, incluye un mayor número de tópicos sumado a psicosis y convulsiones, y evita incluir algunos síndromes neuropsiquiátricos que no son específicos del LES pero que son tenidos en cuenta por los criterios del ACR.

### Epidemiología

El LESNP se asocia a gran morbilidad (inmunosupresión, discapacidad y deterioro de calidad de vida) y mortalidad<sup>13,14</sup>. La prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas es del 30-40% (tabla 3)<sup>15</sup>. La prevalencia de los síntomas neuropsiquiátricos se ha estimado en un rango del 4% hasta el 91%<sup>16-19</sup>. Las diferencias en los datos reportados se han atribuido a diferencias en los diseños de estudios, en la definición de los casos, y a la ausencia de métodos diagnósticos específicos. Asimismo, existe dificultad para atribuir los síntomas directamente a actividad del LES o determinar si son secundarios a reacciones adversas al tratamiento, manifestaciones sistémicas o infecciones<sup>19</sup>.

**Tabla 1 – Criterios diagnósticos de LES, ACR 1982**

Rash malar (mariposa)	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares; a veces retracción en las lesiones antiguas
Fotosensibilidad	Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar (según historia clínica o examen físico)
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
Artritis no erosiva	Compromiso de 2 o más articulaciones periféricas con edema, dolor, derrame articular
Serositis	1. Pleuritis (derrame o roce pleural, dolor pleurítico) 2. Pericarditis (ECG, derrame o roce pericárdico)
Trastornos renales	1. Proteinuria persistente > 0,5 g/día o > 3+ 2. Cilindros celulares: eritrocitos, Hb, granulares, tubulares o mixtos
Trastornos neurológicos	1. Convulsiones. En ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas 2. Psicosis. En ausencia de todos los factores descritos
Trastornos hematológicos	1. Anemia hemolítica con reticulocitosis 2. Leucopenia menor de 4.000 en 2 o más ocasiones 3. Linfopenia menor de 1.500 en 2 o más ocasiones 4. Trombocitopenia menor de 100.000 en ausencia de toxicidad medicamentosa
Trastornos inmunológicos	1. Células LE positivas 2. Anticuerpos anti ADN nativo 3. Anticuerpos anti Sm 4. Pruebas serológicas falsas positivas para sífilis: por lo menos 6 meses consecutivos, confirmadas por: inmovilización del treponema; FTA abs.
Anticuerpos antinucleares	Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o por una prueba equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos implicados en síndrome de lupus inducido

Modificado de Arthritis Rheum., 1982;25:1271-1277.

Los factores de riesgo que se han encontrado asociados a la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES son, principalmente, 3, e incluyen la actividad sistémica del LES y daño de órgano (sin incluir SNC) con índices de severidad elevados, actividad serológica y tratamiento con altas dosis de esteroides<sup>15</sup>. En segundo lugar, la presencia previa o concurrente de eventos neuropsiquiátricos, y por último la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipinas, anti  $\beta 2$  glucoproteína o anticoagulante lúpico) persistentemente positivos<sup>6</sup>.

Latinoamérica, por su parte, aún se encuentra en la realización de estudios que le permitan caracterizar epidemiológicamente a la población que padece lupus, y grupos como el Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus

(GLADEL) encabezan estos estudios. En una de sus publicaciones reportan las diferencias étnicas de acuerdo al órgano comprometido. Específicamente, el compromiso del SNC se presenta más en pacientes de raza mestiza, diferencias que se atribuyen a variables socioeconómicas y a cuidado médico<sup>4</sup>.

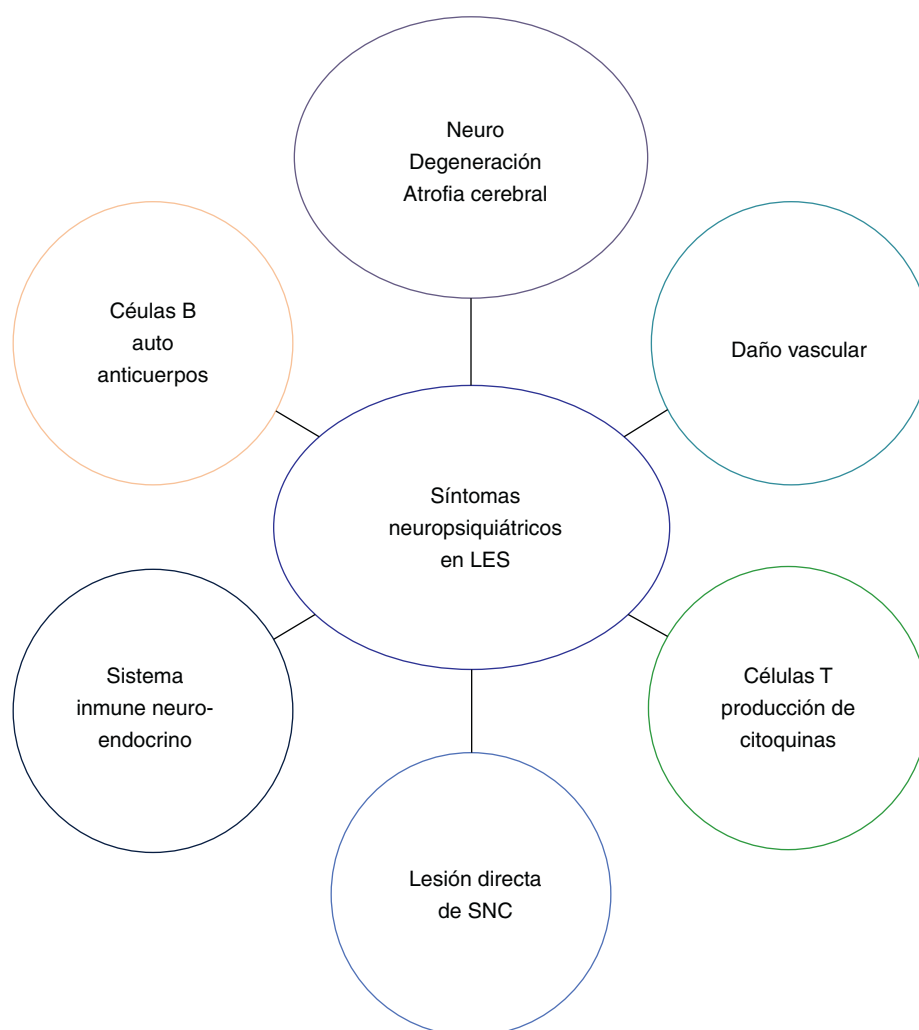
### Fisiopatología

La patogénesis del LESNP es desconocida. Sin embargo, es poco probable que un mecanismo patogénico sea exclusivamente causal en la gran variedad de síndromes de LESNP. La figura 2 muestra los mecanismos patogénicos postulados que causan los síntomas neuropsiquiátricos en el LES.

**Tabla 2 – Criterios revisados de LES (SLICC)**

Lupus cutáneo agudo, lupus cutáneo subagudo	Rash malar, variante lúpica de necrólisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, rash maculopapular
Lupus cutáneo crónico	Rash discoide clásico, lupus hipertrófico, paniculitis por lupus
Úlceras orales	Palatinas o nasales en ausencia de otra enfermedad que las explique
Alopecia sin otras causas que la expliquen	
Sinovitis de 2 o más articulaciones o edema en 2 articulaciones, 30 min de rigidez matutina	
Serositis	Pleuritis típica o dolor pericárdico de más de un día de duración
Renal	Cilindros hemáticos o relación proteinuria/creatinuria que represente más de 500 mg/24 h
Neurológico	Convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía craneal o periférica, estado confusional agudo
Anemia hemolítica	
Leucopenia	< 4.000/mm por lo menos una vez o linfopenia < 1.000 mm <sup>3</sup> al menos una vez
Trombocitopenia	< 100.000 mm <sup>3</sup>
Criterio inmunológico	ANA por encima del nivel de referencia de laboratorio, anti dsADN por encima del nivel de laboratorio, presencia de anti Sm, positividad de anticuerpos antifosfolípido, complemento bajo, test de Coombs directo positivo

Adaptado de Petri et al.<sup>12</sup>.



**Figura 2 – Mecanismos fisiopatológicos del compromiso de SNC en LES.**

**Tabla 3 – Prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en LES**

<b>Comunes (&gt; 5%)</b>
Cefalea (3-40%)
Disfunción cognitiva (1-20%)
Trastornos del estado del ánimo (1-20%)
Convulsiones (7-10%)
Enfermedad cerebrovascular (7-22%)
Ansiedad (1-8%)
<b>Poco comunes</b>
Estado confusional agudo (3-4,5%)
Psicosis (2,5-3,5%)
Polineuropatía (2-3%)
Mielopatía (1-1,5%)
<b>Raros (&lt;1%)</b>
Neuropatía craneal (0,5-1%)
Mononeuropatía (0,5-1%)
Meningitis aséptica (0,5-1%)
Movimientos anormales (0,6%)
Síndrome desmielinizante (0,3%)
Síndrome de Guillain-Barré (0,3%)

Modificada de Bertias y Boumpas<sup>15</sup>.

Dentro de estos mecanismos se encuentran:

1. **Vasculopatía.** Se ha logrado establecer que más que un proceso de vasculitis, lo que ocurre es un proceso de vasculopatía, en el cual se acumulan múltiples células mononucleares alrededor de los vasos sanguíneos, se generan cambios proliferativos de la íntima y se produce hialinización vascular, propiciando alteraciones en la barrera hematoencefálica, lo que permite el paso de autoanticuerpos al SNC o genera pequeños infartos debido a oclusión luminal<sup>20-22</sup>. Múltiples microinfartos, engrosamiento no inflamatorio de vasos pequeños con proliferación intimal, oclusión de pequeños vasos y embolia o hemorragia intracraneal, son manifestaciones vasculares encontradas en pacientes con LES<sup>5</sup>.
2. **Autoanticuerpos.** Múltiples anticuerpos han sido implicados en la fisiopatología de la enfermedad, como colaboradores en la vasculopatía, además de favorecer la lesión neuronal directa<sup>23</sup>:
  - a. Anticuerpos anti-ribosomales P: compromiso difuso del SNC.

- b. Anticuerpos antifosfolípidos (anti B1 glucoproteína, anticardiolipinas, anticoagulante lúpico): relacionados con manifestaciones locales tales como enfermedad cerebrovascular, convulsiones, trombosis venosas y disfunción cognitiva.
  - c. Anticuerpos antineuronales: se han relacionado con psicosis y convulsiones. El 45% de los pacientes con LES y con compromiso del SNC presentan estos anticuerpos, en contraste con solo el 5% de pacientes con LES sin manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>20,24</sup>.
  - d. Otros anticuerpos que se han encontrado asociados con LESNP son los anticuerpos antigangliósido, antineurofilamento, antiproteína ácida fibrilar glial, anti SM, anti receptores de NMDA y anti histona<sup>25</sup>.
3. *Disfunción de plexo coroideo*. El plexo coroideo posee células gliales que tienen receptores de complejos inmunes, con evidencia de depósito de complemento e IgG<sup>20</sup>.
  4. *Procesos pro-inflamatorios*. Los efectos de las citoquinas tienen un papel en la patogénesis del LESNP. Se han encontrado niveles de IL-2, IL-10, IFN alfa y gamma elevados en el suero de pacientes con LESNP, e IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 TNF- $\alpha$  e IFN $\alpha$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>26</sup>.
  5. *Efectos inmunes neuroendocrinos*. Se cree que el LES activo puede dar lugar a una respuesta de estrés crónico, con la activación resultante de los sistemas noradrenérgico y del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>20</sup>.
  6. *Daño directo sobre el SNC*. Metaloproteinasas, estrés oxidativo y toxicidad de aminoácidos excitadores<sup>20</sup>.
  7. *Factores fisiopatológicos no inmunológicos*. Hasta el 70% de las manifestaciones neurológicas pueden ser debidas a infecciones del SNC<sup>27</sup>, ya sea por gérmenes oportunistas como por no oportunistas, complicaciones metabólicas debido a uremia, hiperglucemia o manifestaciones relacionadas con la terapia con corticosteroides u otros inmunosupresores<sup>23</sup>.

La autoinmunidad y la inflamación son respuestas inmunológicas que pueden afectar la función y la morfología de las células del SNC<sup>28,29</sup>. Cambios estructurales, factores neuropatogénicos, neurodegeneración y activación de células B y T pueden explicar los mecanismos autoinmunes e inflamatorios involucrados en el daño del SNC<sup>30-32</sup> que pueden ocurrir en el LES (tabla 4).

## Manifestaciones clínicas

A continuación se describen las manifestaciones clínicas neurológicas y psiquiátricas que comprometen el SNC.

### Cefalea

Es motivo de controversia su inclusión como manifestación del LES, dado que no se ha logrado probar una clara relación de este síntoma con actividad de la enfermedad y su prevalencia no parece ser mayor que la presentada por la población general<sup>10,33</sup>. Varios estudios han dilucidado la prevalencia de esta manifestación y la ubican en un rango del 32 al 78%<sup>34</sup>. Su incidencia acumulada corresponde entre el 10 y el 20%, encontrándose con mayor frecuencia en caucásicos (20-40%) y menor en asiáticos (3-5%), siendo los tipos más frecuentes la

**Tabla 4 – Daño cerebral en lupus**

Atrofia cerebral	Daño neuronal y glial
Eventos cerebrovasculares	Atrofia cortical
Neurodegeneración	Infartos isquémicos y hemorrágicos
Células T	Reducción de N-acetilaspártato
	Incremento en la producción de IL-6, IL-10, IL-8, TNF e IFN
Células B	Anticuerpos citotóxicos cerebrales, anti-ribosomales P, anti-NMDA, anti receptor NR2, antifosfolípidos
Factores patogénicos	Infiltración de células inmunes, producción de citoquinas, incremento de moléculas de adhesión celular, activación de complemento, apoptosis, activación de macrófagos y microglía, producción de mediadores citotóxicos (citoquinas, especies reactivas de oxígeno)
	Sobreproducción de metaloproteinasas

migraña, la cefalea tipo tensión y la cefalea por hipertensión endocraneana<sup>35,36</sup>.

La cefalea no se relaciona con la actividad lúpica o anticuerpos antifosfolípidos en suero ni con el fenómeno de Raynaud, pero se requieren investigaciones posteriores al respecto. Las manifestaciones neurológicas del lupus no se relacionan con un tipo específico de cefalea. La cefalea puede estar asociada a ansiedad y depresión<sup>35</sup>. Teniendo en cuenta lo anterior, la cefalea en un paciente con LES debe valorarse y clasificarse igual que en un paciente sin LES. El ACR la considera como una manifestación neuropsiquiátrica del LES y se adhiere a la definición propuesta por la Sociedad Internacional de Cefalea (*International Headache Society [IHS]*)<sup>37</sup>.

El abordaje inicial debe hacerse igual al de un paciente que no padezca LES<sup>15</sup>, es decir, realizando búsqueda activa de causas de cefalea secundaria y, en caso de que clínicamente esté indicado, deben realizarse neuroimágenes y estudio del LCR. Es importante resaltar patologías como meningitis aséptica, trombosis de senos venosos y hemorragia subaracnoidea, que se pueden manifestar inicialmente con cefalea<sup>6</sup>.

Una mención especial refiere el término «cefalea lúpica», que si bien como se mencionó antes no existe suficiente evidencia hasta el momento que soporte su uso sistemático, se encuentra incluido dentro de los criterios de actividad lúpica del SLEDAI (acrónimo de Índice de Actividad de Enfermedad de LES) y la refieren como una cefalea severa, incapacitante, persistente, que no responde al manejo con analgésicos narcóticos, que sigue a la actividad de la enfermedad y cede con corticosteroides<sup>3</sup>.

### Meningitis aséptica

La meningitis aséptica se define como la meningitis con cultivos bacterianos negativos en LCR<sup>38,39</sup>. Los mecanismos etiológicos incluyen infecciones, vacunas, medicamentos, neoplasias (tabla 5)<sup>40</sup>.

Las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, cefalea, signos meníngeos, LCR con pleocitosis y cultivos negativos<sup>38</sup>. Es una entidad rara en pacientes con LES, en la que se han encontrado etiologías como *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, linfopenia, actividad sistémica del LES<sup>41</sup>, uso de



**Tabla 5 – Causas de meningitis aséptica**

Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Virus	Postinfeccioso/posvacunal
Enterovirus-polio,	Rubéola
coxsackie, ECHO	Varicela
Virus herpes-simplex	Rabia
tipo 1, humano 6,	Pertusis
varicela zoster,	Influenza
cytomegalovirus,	Fiebre amarilla
Epstein-Barr.	
Respiratorios-	
adenovirus, rinovirus,	
influenza A y B	
Arbovirus	
VIH	
Hongos	
Cryptococcus	
neoformans	
Histoplasma	
capsulatum	
Coccidioides immitis	
Blastomyces	
dermatitides	
Candida	
Parásitos	
Toxoplasma gondii	
Neurocisticercosis	
Triquinosis	
Naegleria	
Bartonella henselae	
	Medicamentos
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Trimetoprim-sulfametoxazol
	Azatioprina
	Inmunoglobulina
	Isoniazida
	Alopurinol
	Carbamazepina
	Sulfasalazina
	Enfermedades sistémicas
	Lupus eritematoso sistémico
	Granulomatosis de Wegener
	Artritis reumatoide
	Enfermedad de Kawasaki
	Enfermedad de Behcet
	Sarcoidosis
	Neoplasias

Modificada de Kumar<sup>40</sup>.

esteroides y antiinflamatorios no esteroideos<sup>42</sup>. El tratamiento es de soporte en las causas infecciosas y en las no infecciosas; además, se debe suspender el medicamento relacionado o tratar la causa subyacente<sup>40</sup>. Los esteroides también se han usado en esta entidad<sup>43</sup>.

### Enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular en paciente con LES se ve en el 7-10% de los pacientes caucásicos y afroamericanos, y en el 4-8% de los pacientes hispanos<sup>44</sup>. Los tipos de ataque cerebrovasculares (ACV) que se observan con mayor frecuencia en pacientes con LES son el ACV isquémico, el ataque isquémico transitorio (>80%), la enfermedad multifocal (7-12%), la

hemorragia intracraneal (3-5%) y la trombosis de senos venosos (2%)<sup>45</sup>. Los pacientes con LES tienen riesgo incrementado de ACV con respecto a la población general. Los factores de riesgo asociados son la actividad del lupus con un puntaje de SLEDAI mayor o igual a 6 (HR 2,1; IC 95%: 1,0-4,6), la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (OR 4,3-22,2) y enfermedad valvular cardíaca (OR 7,1-8,3)<sup>6,46</sup>.

La presencia de ACV en LES se atribuye a angiopatía de pequeño vaso, a formación de autoanticuerpos contra antígenos neuronales, ribosomales y fosfolipídicos, a producción intratecal de mediadores inflamatorios, a aterosclerosis prematura, a trombosis venosa y arterial, a embolismo, a disección y a vasculitis<sup>13,47</sup>.

Los pacientes con LES tienen mayor riesgo de ACV comparado con la población general (RR 7,9; IC 95%: 4,0-13,6)<sup>48</sup>, el cual es atribuido a aterosclerosis temprana, coagulopatía, vasculitis y embolismos cardiogénicos. El ACV y/o AIT comprenden el 80% de los casos, la enfermedad multifocal el 7-12%, la hemorragia cerebral el 7-12%, la hemorragia subaracnoidea el 3-5% y la trombosis de senos venosos el 2%<sup>15</sup>. Además de los factores de riesgo independientes del LES (edad, hipertensión, diabetes mellitus), la actividad y la duración del LES y la presencia de anticuerpos anticardiolipinas se han encontrado asociados<sup>6</sup>.

Las imágenes se deben realizar para excluir hemorragias, determinar el daño cerebral e identificar la lesión vascular responsable del déficit neurológico. El tratamiento es similar al de pacientes sin LES, trombólisis o cirugía según indicación, y el control de factores de riesgo en la prevención secundaria. El tratamiento se diferencia en la necesidad de anticoagulación o antiagregación ante la presencia de anticuerpos anticardiolipinas o del uso de esteroides e inmunosupresores ante la actividad severa del LES<sup>15</sup>.

### Enfermedad desmielinizante

La mielopatía en pacientes con LES se ve en el 40-50% de los pacientes entre 2-4 años después del inicio del diagnóstico. La presentación más frecuente es la mielopatía transversa aguda. El factor de riesgo que se ha encontrado asociado es la positividad en los anticuerpos anticardiolipinas (OR 9,6; IC 95%: 1,8-50,7)<sup>6</sup>.

Cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales en la sustancia blanca cerebral, provocando el funcionamiento anormal de las fibras nerviosas en las vías neuronales (motoras, sensoriales, visuales, etc.) y produciendo déficit neurológico y discapacidad clínica según la localización topográfica de la lesión<sup>39</sup>.

El tratamiento incluye la combinación de metilprednisolona y ciclofosfamida intravenosa, con mayor eficacia en las primeras horas<sup>6</sup>. Las recaídas pueden ocurrir y requerir terapia inmunosupresora de mantenimiento. La plasmaféresis se ha usado en casos severos o refractarios<sup>49</sup>, así como la anticoagulación en mielopatía asociada a antifosfolípidos<sup>6</sup>.

### Déficit cognitivo

La disfunción cognitiva incluye compromiso en la atención, razonamiento, funciones ejecutivas (planeación, organización, secuenciación), memoria, procesamiento visuoespacial,

lenguaje o velocidad psicomotora<sup>39,50</sup>. Esta manifestación es más común en caucásicos (10-20%)<sup>51</sup>. En pacientes con LES se observa un compromiso leve a moderado; se evidencia mayor compromiso en dominios de atención, memoria visual/verbal, y constituye un gran impacto en el funcionamiento laboral, educacional o social<sup>52</sup>. Los factores de riesgo asociados con la actividad lúpica con SLEDAI  $\geq 16$  (OR 13,4; IC 95%: 4,0-36,6), con daño por lupus evaluado por índice de SLICC  $\geq 1,0$  (OR 6,8; IC 95%: 2,0-23,6), anticuerpos anticardiolipinas<sup>53,54</sup>.

La presencia de anticuerpos antineuronales como el receptor de N-Metil-D-aspartato, anti-ribosomales P, anticuerpos antifosfolípidos, mediadores inflamatorios como citoquinas y metaloproteasas, polimorfismos en el gen del factor neurotrófico cerebral, daño de sustancia blanca y gris, daño crónico y actividad de la enfermedad, han sido mecanismos asociados con el déficit cognitivo en pacientes con LES<sup>55,56</sup>.

Las pruebas neuropsicológicas deben realizarse ante su sospecha, previa evaluación de diagnósticos diferenciales como abuso de sustancias, tratamiento (sedantes, esteroides), historia de problemas de aprendizaje, trauma craneoencefálico, lesiones estructurales o vasculares del SNC, alteraciones metabólicas. Así mismo, se encontrará atrofia cerebral, lesiones en T2 e infartos cerebrales en la resonancia nuclear magnética (RNM). Debe considerarse la realización prioritaria de RNM si el paciente es menor de 60 años, el deterioro cognitivo fue rápido, tiene déficit neurológico focal, presencia de anticardiolipinas o de otra manifestación neuropsiquiátrica concomitante<sup>15</sup>.

El tratamiento incluye soporte psico-educativo, control de la actividad de LES, de factores de riesgo cardiovascular y de depresión, y anticoagulación si existe positividad serológica de anticardiolipinas<sup>15</sup>.

## Psicosis

Esta manifestación se caracteriza por tener una severa alteración de la percepción de la realidad. Los episodios psicóticos en pacientes con LES ocurren al inicio o al primer año de diagnóstico de la enfermedad y se caracterizan por presentar ilusiones o alucinaciones con impacto en el funcionamiento social y laboral<sup>57</sup>. La actividad del lupus y la asociación con otras manifestaciones psiquiátricas son factores de riesgo asociados con su aparición<sup>54</sup>.

Su diagnóstico se hace al excluir otras etiologías, como enfermedad estructural o infecciosa del SNC, medicamentos o abuso de drogas psicoativas u otra enfermedad mental<sup>39</sup>. Durante la evaluación de cualquier paciente psicótico debe considerarse la enfermedad sistémica orgánica. La psicosis en LES puede presentarse como paranoia con alucinaciones visuales y auditivas; la recuperación generalmente es completa y no es frecuente observar recaídas<sup>58</sup>.

La psicosis suele atribuirse al daño mediado por desregulación autoinmune, aunque pueden estar involucradas las alteraciones metabólicas o los medicamentos<sup>52</sup>. Se ha reportado que del 1,3 al 5% de los pacientes con LES y psicosis se encuentran relacionados con la terapia con corticosteroides a dosis altas<sup>59</sup> o antimaláricos<sup>60</sup>. Sin embargo, la presencia de otras manifestaciones del SNC asociadas a anticuerpos antifosfolípidos y actividad del LES se asocia con mayor

frecuencia a psicosis en comparación con psicosis inducida por corticosteroides<sup>61</sup>.

## Depresión

La depresión en pacientes con LES ocurre más frecuentemente en caucásicos (10-20%) comparados con pacientes asiáticos (1-2%), con tasas superiores de prevalencia con respecto a pacientes sanos o con otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide<sup>6</sup>.

Se ha demostrado que la depresión es una expresión clínica de activación celular periférica, inflamación, inducción de estrés oxidativo, activación de microglías, disminución de neurogénesis y aumento de apoptosis<sup>62</sup>.

En el LES, el sistema inmune se activa, así como la producción de citoquinas pro inflamatorias que afectan el metabolismo de la serotonina<sup>63</sup>. Así mismo, estas citoquinas están involucradas en alteraciones en la biosíntesis de neurotransmisores como las catecolaminas, la dopamina y la epinefrina<sup>63,64</sup>, y son responsables de la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y de los síntomas neurovegetativos<sup>65</sup>.

La depresión en pacientes con LES se encuentra estimada en más del 20% y cumple un papel importante en la predicción de actividad de la enfermedad<sup>66,67</sup>. También se ha demostrado la depresión como una causa de problemas de adherencia al tratamiento<sup>68</sup> y se encuentra asociada con una peor función cognitiva<sup>69</sup>.

La asociación entre LES y trastornos del ánimo se ha explicado por altas dosis de corticoides, estrés fisiológico, discapacidad propia producida por la enfermedad y autoanticuerpos contra el tejido neuronal y anti-ribosomales P<sup>58,66</sup>.

## Ansiedad

En la mayoría de los pacientes con LES, la ansiedad es secundaria al estrés y no una manifestación directa<sup>39</sup>. Factores de riesgo para su aparición incluyen la afectación del SNC, daño cerebral directo, trastornos neuropsiquiátricos concomitantes, administración de esteroides, autoanticuerpos y la respuesta del paciente a la carga de la enfermedad<sup>58</sup>.

Para el tratamiento, ha reportado eficacia el uso de las terapias sintomáticas, inmunosupresores, anticoagulantes y medicamentos psicotrónicos adyuvantes<sup>58</sup>. El tratamiento cognitivo-conductual asistido tiene un impacto favorable sobre los síntomas. En la actividad del LES generalizado, la combinación de los glucocorticoides y la terapia inmunosupresora (por lo general ciclofosfamida, seguido de mantenimiento con azatioprina) resulta en una mejora significativa<sup>6</sup>.

## Estado confusional agudo

La frecuencia de aparición de esta manifestación en pacientes con LES va del 1,8 al 4,7%, generalmente asociada con actividad generalizada de la enfermedad, junto con estados tanto de hiperactividad como hipoactividad<sup>6</sup>.

Ante la presencia de cambios en el estado mental en pacientes con LES, se debe realizar la misma valoración que en otros pacientes, con especial consideración hacia



la realización temprana de imágenes. Además, para los pacientes que están siendo tratados con terapia inmunosupresora debe llevarse a cabo una evaluación exhaustiva de las infecciones<sup>10</sup>. Si no existe causa subyacente aparente o solo se evidencia actividad lúpica, el tratamiento consiste en el uso de esteroides, inmunomoduladores y antipsicóticos<sup>15</sup>.

### Movimientos anormales

La presencia de movimientos anormales en pacientes con LES puede corresponder a uno de los signos tempranos de compromiso de SNC, con una edad promedio de presentación entre los 20 y 30 años<sup>6</sup>. La corea es la manifestación más frecuente, siendo más raros el hemibalismo y el síndrome parkinsoniano<sup>70</sup>. Los anticuerpos anti-cardiolipinas presentes incrementan el riesgo de aparición de esta entidad (OR 10,5; IC 95%: 1,1-102)<sup>54</sup>.

Como diagnóstico diferencial se encuentran las enfermedades de Wilson, Huntington, medicamentos (neurolepticos, anticonceptivos orales, fenitoína, L-dopa, bloqueadores de canales de calcio) y drogas psicoactivas<sup>39</sup>.

Histológicamente, hay evidencia para apoyar una fisiopatología mediada por anticuerpos y patología isquémica en los demás<sup>10</sup>. La patogénesis de la corea no está clara, pero puede involucrar interacciones directas de anticuerpos antifosfolípidos con estructuras neuronales en los ganglios basales<sup>52</sup>.

El tratamiento sintomático con antagonistas de la dopamina es generalmente eficaz y los glucocorticoides en combinación con agentes inmunosupresores pueden usarse en presencia de actividad del LES<sup>6</sup>.

### Convulsiones

Las crisis epilépticas se presentan con mayor frecuencia en pacientes con LES que en la población general (OR 4,0). La mayoría son episodios únicos, siendo la recurrencia poco frecuente (12-22%)<sup>71</sup>. Diferentes factores se han asociado con mayor presencia de crisis epilépticas en LES, como la actividad lúpica con SLEDAI > 15 (OR 3,2; IC 95%: 1,1-11,2), anticuerpos anticardiolipinas, anticuerpo anti-Smith, raza afroamericana<sup>54,72</sup>.

La fisiopatología de las crisis en el LES no está completamente dilucidada. Existen estudios que sugieren un efecto directo de anticuerpos sobre las neuronas, que causan su disfunción, mientras que otros estudios sugieren que se debe a la isquemia focal o a infartos resultantes de la oclusión vascular secundaria a la trombosis, embolia, hemorragia o vasculopatía mediada por anticuerpos antifosfolípidos<sup>10,52</sup>. Así mismo, se ha involucrado la secreción de citoquinas proinflamatorias (tales como la interleucina [IL] 1 y 6, y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [FNT- $\alpha$ ]), que conduce a la activación del eje hipotalámico-hipofisario suprarrenal, con la consiguiente reducción del umbral de convulsiones<sup>73</sup>.

Factores de riesgo asociados a su aparición son la actividad generalizada del LES, presencia de anticuerpos séricos contra fosfolípidos y compromiso renal, y antecedente previo de psicosis.

Para su evaluación y clasificación se debe conocer la semiología de la crisis, lo que permite un enfoque terapéutico, así como realizar el diagnóstico diferencial con síncope, histeria,

hiperventilación, tics, narcolepsia, abstinencia de alcohol o drogas de abuso, hemorragia subaracnoidea, uso de medicamentos como quinolonas e imipenem, trauma, hipoglucemia, hiponatremia o trastornos conversivos<sup>6,39,52</sup>. El electroencefalograma es una herramienta diagnóstica; sin embargo, puede ser normal en períodos interictales e incluso durante crisis parciales simples. La realización de neuroimágenes sirve para descartar la presencia de lesiones estructurales y, en algunos casos, como parte del diagnóstico se puede realizar prueba terapéutica y determinar la respuesta a medicamentos anticonvulsivantes si existen crisis recurrentes. Si solo son debidas a actividad de LES, se manejan con esteroides o inmunosupresores<sup>15</sup>.

### Diagnóstico

La primera herramienta, y de gran utilidad, es una adecuada anamnesis y examen físico dirigidos, esto es especialmente cierto en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, en el cual un examen neurológico exhaustivo permitirá orientar o llegar al diagnóstico etiológico y, paralelamente, descartar diagnósticos diferenciales tales como infección, trastornos metabólicos, hipoglucemia, hiponatremia, trastornos tiroideos, trastornos hepáticos, síndromes convulsivos, trastornos cognitivos o psiquiátricos<sup>3,6,15</sup>. Algunos exámenes paraclínicos son de gran utilidad para esto y se enuncian en la tabla 6. El enfoque difiere según la manifestación neuropsiquiátrica (fig. 3)<sup>6,15,26,31,74-78</sup>.

### Estudios serológicos

Ante la presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES, se deben solicitar exámenes de laboratorio para excluir otras patologías, así como marcadores de actividad del LES como anti-ADN y complemento.

Se ha encontrado asociación entre síntomas neuropsiquiátricos y anticuerpos específicos. Se han descrito 20 anticuerpos (11 específicos del cerebro y 9 sistémicos) en pacientes con LESNP. Estos incluyen anticuerpos que se dirigen contra los antígenos específicos del cerebro (neuronal, gangliósido, sinaptosomas, glía, receptores metil-D-aspartato, linfocitotóxicos) y antígenos sistémicos (fosfolípidos, células nucleares, citoplásmicos, endoteliales)<sup>79</sup>. No se encontró especificidad entre los anticuerpos específicos del cerebro o sistémicos para cualquiera de las manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>79</sup>.

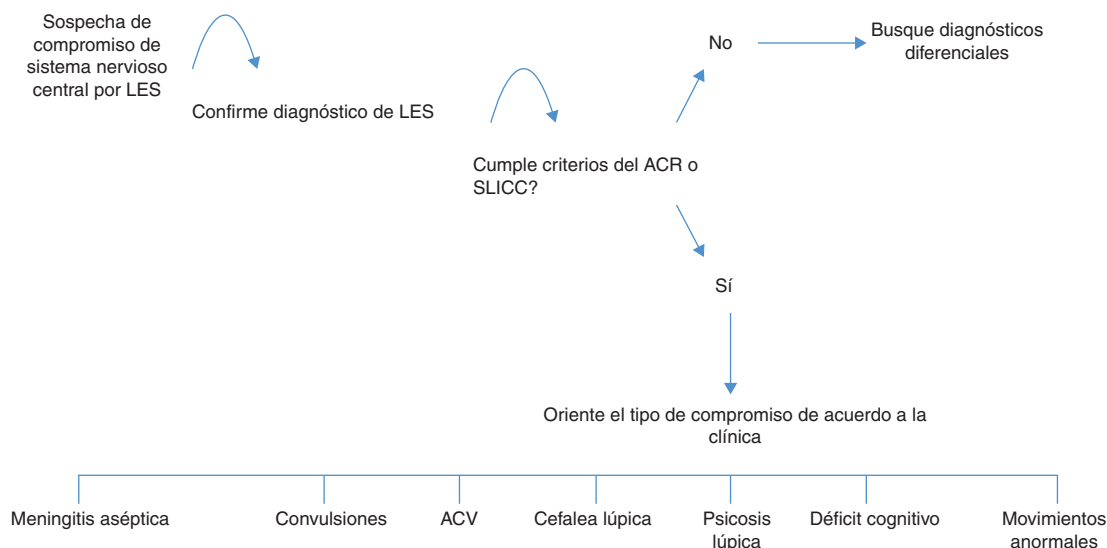
El deterioro cognitivo, la psicosis y la depresión se asociaron con muchos anticuerpos. Los títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina se reportaron con más frecuencia, y se encontraron en los pacientes con deterioro cognitivo, psicosis, depresión, convulsiones, corea, ACV, mielitis transversa y migraña<sup>44,80</sup>. Los anticuerpos anti-ribosómicos P se han asociado con psicosis y depresión<sup>81</sup>. Un metaanálisis publicado en 2006 informó que los anticuerpos anti-ribosómicos P tienen una sensibilidad y una especificidad limitadas (23 y 80%, respectivamente) para el LESNP y no distinguen entre subgrupos (por ejemplo, psicosis frente a la depresión)<sup>82</sup>.

Por otra parte, el anticuerpo anti-N-metil-D-aspartato (NMDA) se encuentra presente en pacientes con varias manifestaciones neuropsiquiátricas, incluyendo disfunción

**Tabla 6 – Evaluación en compromiso neurológico en LES**

Test	Indicación	Utilidad diagnóstica
Hemograma y pruebas serológicas Purebas inmunológicas	Excluir causas secundarias de las manifestaciones neuropsiquiátricas Evaluación de manifestaciones neuropsiquiátricas	Identificación de infección, trastorno metabólico, déficit de vitaminas, enfermedad hepática o tiroidea Anticuerpos antiribosomales (S 25-72%, E 75-80%) Anticuerpos antineuronales (S 77%, E 96%) Anticuerpos antigangliósidos utilidad no confirmada (RR 3,7-4,0 para LESNP)
Evaluación LCR	Fiebre u otros signos de infección del sistema nervioso central	Excluir neuroinfección Pleocitosis leve (22-36%) Hiperproteínorrea (30-66%) Hipoglucorraquia (8-42%) Aumento de IL-6 Aumento índice IgG (S 75%, E 100%) Bandas oligoclonales (S 55%, E 92%) Anticuerpos antineuronales utilidad no definida (VPP 88%, VPN 61%)
Resonancia magnética	Evento neuropsiquiátrico focal	Descarta masa cerebral, absceso, leucoencefalopatía progresiva multifocal, infección del SNC (realce meníngeo)
Electroencefalografía	Síndrome antifosfolípido Crisis epilépticas	70-80% anormal en la fase aguda (descarga epileptiforme en 50 a 70%, ondas difusas lentas en 30-50%) Actividad epileptiforme predice recurrencia de convulsiones (VPP 73%, VPN 79%)
Test neuropsicológicos	Disfunción cognitiva (moderada a severa)	Diagnóstico y determinación de la severidad de la disfunción cognitiva. Monitorización de la función cognitiva
Electrocardiograma (con o sin monitorización 24 h)	Enfermedad cerebrovascular	Identificación de anomalías en el ritmo cardíaco o isquemia miocárdica
Ecocardiograma	Enfermedad cerebrovascular	Detección de anomalías estructurales del corazón como origen de émbolos (valvulopatías, foramen oval permeable más aneurisma del septum, trombos intracavitarios, entre otros)
Doppler de arterias carótidas	Enfermedad cerebrovascular	Detección de lesiones ateroscleróticas y guías de endarterectomía
Examen oftalmológico	Pérdida visual Búsqueda de signos de hipertensión endocraneana	Detección de papiledema

E: especificidad; LESNP: lupus neuropsiquiátrico; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.  
Adaptado de Bertsias y Boumpas<sup>15</sup>.

**Figura 3 – Aproximación diagnóstica al LES neuropsiquiátrico.**

cognitiva y depresión<sup>83</sup>, pero su asociación con otras manifestaciones no ha sido concluyente. Los anticuerpos antigangliósidos se encuentran presentes en pacientes con cefalea<sup>84</sup>.

### Pruebas neuropsicológicas

La evaluación psicométrica puede ser útil para diferenciar características funcionales de la enfermedad orgánica. Una batería de 11 o 12 pruebas, que requieren de 1 a 4 h para completar, pueden ser utilizadas<sup>85</sup>. El déficit de atención en pacientes con LESNP fue el principal marcador entre los estudios, así como los déficits en el aprendizaje y la memoria de material verbal y no verbal, las funciones psicomotoras verbales y no verbales de fluidez, las habilidades visuoespaciales y la destreza motora<sup>50,55</sup>.

### Análisis de líquido cefalorraquídeo

La evaluación de LCR puede ser normal en pacientes con LESNP, excepto en los casos de meningitis aséptica, vasculitis y mielitis transversa. Algunos informes, sin embargo, han observado anomalías inmunológicas, incluyendo niveles elevados de anticuerpos anti-ADN, producción intratecal de IgG, bandas oligoclonales, complejos inmunes e IL-6<sup>26</sup>.

### Electroencefalografía

Aproximadamente el 80% de los pacientes con lupus activo en SNC tendrán un electroencefalograma (EEG) anormal<sup>86</sup>. La actividad de onda lenta difusa es el patrón más típicamente asociado con encefalopatía, mientras que los cambios de actividad se pueden observar en pacientes con convulsiones o problemas neurológicos focales.

La especificidad del EEG, sin embargo, no es tan alta como su sensibilidad. EEG anormales también se han observado en pacientes con alteraciones neurológicas con o sin lupus del SNC y en aquellos con lesiones activas e inactivas.

### Estudios de imágenes

Un gran número de métodos de imagen están disponibles para su uso en el diagnóstico de LESNP, y los más útiles son la tomografía computarizada (TAC) y la RNM.

La TAC es útil para la detección de anomalías estructurales, focales (como infartos, hemorragias, tumores, abscesos y realce meníngeo) y atrofia cortical<sup>76</sup>. Es una imagen poco sensible para la evaluación de manifestaciones como convulsiones, estados de confusión, depresión mayor, trastorno cognitivo, así como para evaluar la sustancia blanca, la presencia de pequeños infartos, las lesiones puntiformes, el edema cerebral focal, la mielitis transversa, la lesión cerebral difusa y la leucoencefalopatía<sup>76</sup>.

La RNM es más sensible que la TAC y puede revelar anomalías que reflejan LESNP focal<sup>31</sup>. El protocolo recomendado incluye imágenes en secuencias T1/T2 convencional, recuperación de la inversión de líquido atenuado (FLAIR), DWI y Di-s mejorados secuencias T1. Es una técnica útil para excluir la masa cerebral o un absceso, puede descartar una infección del SNC (realce meníngeo) con moderadas sensibilidad (55-60%) y

especificidad (50-70%) en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas agudas<sup>6</sup>.

Así mismo, la RNM también puede revelar lesiones de sustancia blanca periventricular o hiperintensidades en pacientes con LES que no tienen síntomas neuropsiquiátricos<sup>87</sup>. Se considera el estudio de neuroimagen más útil en los pacientes con LES, especialmente en aquellos con defectos neurológicos focales, convulsiones, disfunción cognitiva crónica o síndrome antifosfolípido y disfunción neurológica, así como en los pacientes con trastornos afectivos, estados de confusión o cefalea<sup>31,76</sup>.

Los pacientes con LES tienden a perder mayor volumen del cuerpo calloso cerebral y presentar dilatación periventricular en comparación con personas sanas<sup>61,87</sup>. La atrofia cerebral es la anomalía más común que se produce en el 8,7 al 32% de los pacientes, especialmente en aquellos con la enfermedad de mayor duración, con historia de isquemia cerebral y déficit cognitivo<sup>88</sup>.

Como se mencionó, los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de presentar ACV en comparación con la población general. En la RNM se pueden observar múltiples infartos pequeños de la sustancia gris cortical o profunda como múltiples lesiones hiperintensas en T2 y en las imágenes de FLAIR<sup>88</sup>. En la enfermedad de los vasos grandes, los infartos relacionados con uno o más territorios arteriales se pueden ver en la TAC o en la RNM.

La RNM ha demostrado ser más sensible para la detección de anomalías de la sustancia blanca, en particular con el FLAIR. Las alteraciones en la RNM han sido reportadas en el 54 al 81% de los pacientes con LESNP y en el 15 al 50% de los pacientes sin manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>44,89</sup>. Las secuencias T2 detectan edema y son, por lo tanto, más sensibles que las secuencias de T1 para la identificación de anomalías en pacientes con LESNP. En los pacientes con afectación neurológica focal predominan las lesiones en la sustancia blanca periventricular y subcortical, por lo general en la distribución de un vaso sanguíneo cerebral importante. Se han encontrado lesiones dentro de la sustancia blanca cerebral en hasta el 70% de los pacientes con LES, distribuidas de forma difusa en ambos hemisferios cerebrales<sup>90,91</sup>. Sin embargo, estas lesiones de sustancia blanca multifocales no son específicas, por lo que tienen más probabilidades de ser atribuidas a hipertensión, a LES de larga data o a enfermedad de vasos pequeños relacionada con la edad<sup>52</sup>.

Cuando la RNM convencional es normal o no proporciona una explicación de los signos y síntomas, se pueden realizar neuroimágenes avanzadas. Modalidades que deben considerarse (según la disponibilidad y la experiencia local) incluyen espectroscopia de resonancia magnética, imágenes de transferencia de magnetización, RNM cuantitativa o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>52</sup>. Estos estudios de imagen pueden revelar alteraciones adicionales de sustancia blanca y gris, con modesta especificidad para LESNP. Así mismo, pueden proporcionar información adicional sobre los trastornos metabólicos y funcionales en pacientes con LES con síntomas neurológicos<sup>6</sup>.

La espectroscopia de resonancia magnética se ha utilizado para monitorizar los cambios en ATP y fosfocreatina durante los episodios agudos de lupus CNS, y la RNM de protón se ha

usado para estudiar los cambios anatómicos en los cerebros de los pacientes con LES con atrofia cerebral<sup>92</sup>.

La PET se basa en el uso de oxígeno radiomarcado para evaluar el metabolismo de las células del cerebro, radiomarcado CO<sub>2</sub> para evaluar el flujo sanguíneo vascular cerebral y glucosa marcada radiactivamente, lo que ha demostrado anormalidades en el metabolismo celular y el flujo sanguíneo regional en pacientes con LES<sup>93</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus va más allá del objetivo principal de este artículo, de manera que se abordaron algunos principios generales. Lo primero y más importante a resaltar es que antes de iniciar cualquier tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador se debe descartar cualquier tipo de infección coexistente con la manifestación lúpica, dada la alta probabilidad de empeorar el curso clínico de un proceso séptico. Como segunda medida, el uso de antiparasitarios previo al inicio de tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador evitará principalmente la infección diseminada por *Strongyloides stercoralis*. Una vez abordadas estas 2 consideraciones, se debe proceder al tratamiento específico de cada complicación<sup>43,52</sup>.

En la actualidad no existen tratamientos específicos o una terapia estandarizada para el tratamiento del LESNP, debido a que no hay estudios que demuestren la eficacia y la seguridad de los mismos. Las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES son un reflejo de un proceso inflamatorio sistémico que deriva en neurotoxicidad, de manera que el tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador debe administrarse de manera sistémica. El uso de uno u otro inmunosupresor dependerá de si el paciente se encuentra con altos índices de actividad o se encuentra en ajustes de terapia inmunomoduladora crónica. El SLEDAI<sup>94</sup> ha sido validado para la evaluación de la actividad de la enfermedad<sup>95</sup>.

Aquí el compromiso del SNC es determinante, dado que puede inclinar la balanza hacia menores dosis de inmunosupresores o inicio de terapia combinada de inmunosupresores e inmunomoduladores. En casos de actividad severa se recomienda la hospitalización del paciente y el inicio de pulsos de esteroides endovenosos, con posterior cambio a terapia oral combinada con inmunomoduladores<sup>96</sup> o en combinación con inmunosupresores (ciclofosfamida como inducción y posteriormente azatioprina micofenolato o metotrexato)<sup>97,98</sup>. En LESNP grave refractario a la terapia inmunosupresora estándar se incluyen, entre otros tratamientos, plasmaféresis<sup>49</sup> e inmunoglobulina intravenosa<sup>99</sup>, y rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20)<sup>100</sup>.

La antiagregación plaquetaria o de anticoagulación se recomienda para LESNP relacionada con anticuerpos antifosfolípidos, especialmente para las enfermedades cardiovasculares trombóticas, psicosis y déficit cognitivo severo<sup>101</sup>.

Se han desarrollado tratamientos experimentales con potencial uso en casos refractarios de LESNP, con efecto sobre procesos del sistema inmune como en la activación de células T (anticuerpos monoclonales contra el ligando CD40L, CTLA-4, anticuerpos monoclonales anti-B7-1), producción de anticuerpos anti-ADN nativo, activación y depósito de

complemento: anticuerpo monoclonal contra C5, activación y modulación de citoquinas<sup>98</sup>.

## Conclusiones

El compromiso neuropsiquiátrico ocurre en el 30-40% de los pacientes con LES y tiene importantes consecuencias pronósticas, con gran impacto en la morbilidad, en la calidad de vida y en los costos en salud. Las principales dificultades en su diagnóstico incluyen determinar si la manifestación se debe, principalmente, a la actividad del LES en el cerebro o es una consecuencia de alteraciones metabólicas, infecciones, enfermedades sistémicas o el uso de tratamientos inmunosupresores.

Requiere un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. El enfoque diagnóstico incluye estudios serológicos, de LCR y estudios de neuroimágenes, principalmente. El tratamiento se basa en la gravedad y en el tipo de manifestación neuropsiquiátrica, e incluye esteroides, inmunomoduladores, anticoagulantes, terapia sintomática (anticonvulsivantes y antidepresivos).

Se requiere impulsar los esfuerzos para desarrollar herramientas de diagnóstico de enfermedad neuropsiquiátrica específica asociada a LES para guiar decisiones terapéuticas eficaces.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*. 2012;18:871-82.
2. Gleicher N, Barad DH. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2007;28:1-6.
3. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-21.
4. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:257-68.
5. Appenzeller S, Costallat LTL, Cendes F. Central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rev*. 2007;3:205-14.

6. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, 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.
7. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608.
8. Sciascia S, Bertolaccini ML, Baldovino S, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Overview on classification criteria. *Autoimmun Rev.* 2013;12:426-9.
9. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology.* 2002;58:1214-20.
10. Greenberg BM. The neurologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Neurologist.* 2009;15:115-21.
11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1785-96.
12. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86.
13. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Barr SG, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15:835-9.
14. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:673-5.
15. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:358-67.
16. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Panagiotakos DB, Vlachoyiannopoulos PG, Dalakas MC, et al. Incidence and prevalence of major central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A 3-year prospective study of 370 patients. *PLoS One.* 2013;8:e55843.
17. Borowoy AM, Pope JE, Silverman E, Fortin PR, Pineau C, Smith CD, et al. Neuropsychiatric lupus: The prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42:179-85.
18. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2001;57:496-500.
19. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:1-11.
20. Rhiannon JJ. Systemic lupus erythematosus involving the nervous system: Presentation, pathogenesis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34:356-60.
21. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1968;47:337-69.
22. Knapke AT, Staats JM. Ocular manifestations of lupus. *Systemic lupus erythematosus Optometry Online.* 2011;83:313.
23. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med.* 2011;365:2110-21.
24. Wilson HA, Winfield JB, Lahita RG, Koffler D. Association of IgG anti-brain antibodies with central nervous system dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979;22:458-62.
25. Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, et al. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus. *J Neuroimmunol.* 2009;212:3-9.
26. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: A 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med.* 1995;99:153-63.
27. Hanly JG, Su L, Farewell V, McCurdy G, Fougere L, Thompson K. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36:1449-59.
28. Kapadia M, Sakic B. Autoimmune and inflammatory mechanisms of CNS damage. *Prog Neurobiol.* 2011;95:301-33.
29. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun.* 2007;21:374-83.
30. Trysberg E, Tarkowski A. Cerebral inflammation and degeneration in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:527-33.
31. Sibbitt WL, Brooks WM, Kornfeld M, Hart BL, Bankhurst AD, Roldan CA. Magnetic resonance imaging and brain histopathology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:32-52.
32. Svenungsson E, Andersson M, Brundin L, van Vollenhoven R, Khademi M, Tarkowski A, et al. Increased levels of proinflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:372-9.
33. Sfrikakis PP, Mitsikostas DD, Manoussakis MN, Foukaneli D, Moutsopoulos HM. Headache in systemic lupus erythematosus: A controlled study. *Br J Rheumatol.* 1998;37:300-3.
34. Lessa B, Santana A, Lima I, Almeida JM, Santiago M. Prevalence and classification of headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2006;25:850-3.
35. Mitsikostas DD, Sfrikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: The evidence and the myth. *Brain.* 2004;127:1200-9.
36. Weder-Cisneros ND, Téllez-Zenteno JF, Cardiel MH, Guibert-Toledano M, Cabiedes J, Velásquez-Paz AL, et al. Prevalence and factors associated with headache in patients with systemic lupus erythematosus. *Cephalalgia.* 2004;24:1031-44.
37. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1988;8 Suppl 7:1-96.
38. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20:272-7.
39. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42:599-608.
40. Kumar R. Aseptic meningitis: Diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2005;72:57-63.
41. Baizabal-Carvallo JF, Delgadillo-Márquez G, Estañol B, García-Ramos G. Clinical characteristics and outcomes of the meningitides in systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol.* 2009;61:143-8.
42. Faurie P, Pérard L, Hot A, Desmurs-Clavel H, Fassier T, Boibieux A, et al. Recurrent aseptic meningitis secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in a patient with lupus. *Rev Med Interne.* 2010;31:e1-3.
43. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: A clinical approach to therapy. *Lupus.* 2003;12:935-42.

44. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30:985-92.
45. Krishnan E. Stroke subtypes among young patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2005;118:1415.
46. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: Relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology*. 2003;61:108-10.
47. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: A literature investigation. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:619-30.
48. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331-7.
49. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial*. 2003;7:173-82.
50. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, West SG, Brown M, Miller D, et al. Cognitive and neurologic status in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1639-46.
51. Carlomagno S, Migliaresi S, Ambrosone L, Sannino M, Sanges G, Di Iorio G. Cognitive impairment in systemic lupus erythematosus: A follow-up study. *J Neurol*. 2000;247:273-9.
52. Bruns A, Meyer O. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine*. 2006;73:639-45.
53. Gladman DD, Urowitz MB, Slonim D, Glanz B, Carlen P, Noldy N, et al. Evaluation of predictive factors for neurocognitive dysfunction in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:2367-71.
54. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: Data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1555-60.
55. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Past, present, and future. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3286-98.
56. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F, et al. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS One*. 2012;7:e33824.
57. Pego-Reigosa JM, Isenberg DA. Psychosis due to systemic lupus erythematosus: Characteristics and long-term outcome of this rare manifestation of the disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1498-502.
58. Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, Sikanich N. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2007;6:421-6.
59. Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: An update. *Psychosom Med*. 1993;55:219-28.
60. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58:1214-20.
61. Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008;34:361-6.
62. Maes M, Kubera M, Obuchowicz E, Goehler L, Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32:7-24.
63. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201-17.
64. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*. 2010;37:519-33.
65. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:46-56.
66. Nery FG, Borba EF, Viana VS, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, et al. Prevalence of depressive and anxiety disorders in systemic lupus erythematosus and their association with anti-ribosomal P antibodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:695-700.
67. Nery FG, Borba EF, Hatch JP, Soares JC, Bonfá E, Neto FL. Major depressive disorder and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Compr Psychiatry*. 2007;48:14-9.
68. Julian LJ, Yelin E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Criswell LA, et al. Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:240-6.
69. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2010;37:2032-8.
70. Orzechowski NM, Wolanskyj AP, Ahlskog JE, Kumar N, Moder KG. Antiphospholipid antibody-associated chorea. *J Rheumatol*. 2008;35:2165-70.
71. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LTL. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2004;63:1808-12.
72. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64:2102-7.
73. Andrade RM, Alarcón GS, González LA, Fernández M, Apte M, Vilá LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis*. 2008;67:829-34.
74. Frago-Loyo H, Richaud-Patin Y, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Llorente L, et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1242-50.
75. Glanz BI, Laoprasert P, Schur PH, Robertson-Thompson A, Khoshbin S. Lateralized EEG findings in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Electroencephalogr*. 2001;32:14-9.
76. Sibbitt WL, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2026-38.
77. Specker C, Rademacher J, Söhngen D, Sitzer M, Janda I, Siebler M, et al. Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 1997;6:638-44.
78. Oku K, Atsumi T, Furukawa S, Horita T, Sakai Y, Jodo S, Amasaki Y, et al. Cerebral imaging by magnetic resonance imaging and single photon emission computed tomography in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:773-7.
79. Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Autoantibodies involved in neuropsychiatric SLE and antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:297-315.
80. Greenwood DLV, Gitlits VM, Alderuccio F, SENTRY JW, Toh B-H. Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity*. 2002;35:79-86.



81. Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1377-85.
82. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: An international meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:312-24.
83. Lapteva L, Nowak M, Yarbboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2505-14.
84. Galeazzi M, Annunziata P, Sebastiani GD, Bellisai F, Campanella V, Ferrara GB, et al. Anti-ganglioside antibodies in a large cohort of European patients with systemic lupus erythematosus: Clinical, serological, and HLA class II gene associations. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *J Rheumatol*. 2000;27:135-41.
85. Kozora E, Ellison MC, West S. Reliability and validity of the proposed American College of Rheumatology neuropsychological battery for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;51:810-8.
86. Ritchlin CT, Chabot RJ, Alper K, Buyon J, Belmont HM, Roubey R, et al. Quantitative electroencephalography. A new approach to the diagnosis of cerebral dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1330-42.
87. Huizinga TW, Steens SC, van Buchem MA. Imaging modalities in central nervous system systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:383-8.
88. Goh YP, Naidoo P, Ngian GS. Imaging of systemic lupus erythematosus. Part I: CNS, cardiovascular, and thoracic manifestations. *Clin Radiol*. 2013;68:181-91.
89. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 2000;9:573-83.
90. Luyendijk J, Steens SC, Ouwendijk WJ, Steup-Beekman GM, Bollen EL, van der Grond J, et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2011;63:722-32.
91. Zivadinov R, Shucard JL, Hussein S, Durfee J, Cox JL, Bergsland N, et al. Multimodal imaging in systemic lupus erythematosus patients with diffuse neuropsychiatric involvement. *Lupus*. 2013;22:675-83.
92. Axford JS, Howe FA, Heron C, Griffiths JR. Sensitivity of quantitative (1)H magnetic resonance spectroscopy of the brain in detecting early neuronal damage in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:106-11.
93. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:377-85.
94. Bencivelli W, Vitali C, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. III. Development of a computerised clinical chart and its application to the comparison of different indices of disease activity. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:549-54.
95. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-91.
96. Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10:140-7.
97. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguín-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limón JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:620-5.
98. Barile-Fabris LA. Treatment of neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2005;1 Suppl 2:S42-5.
99. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, Langevitz P, George J, Fabrizzi F, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin—clinical and serologic response. *Lupus*. 1999;8:705-12.
100. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:470-5.
101. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-8.