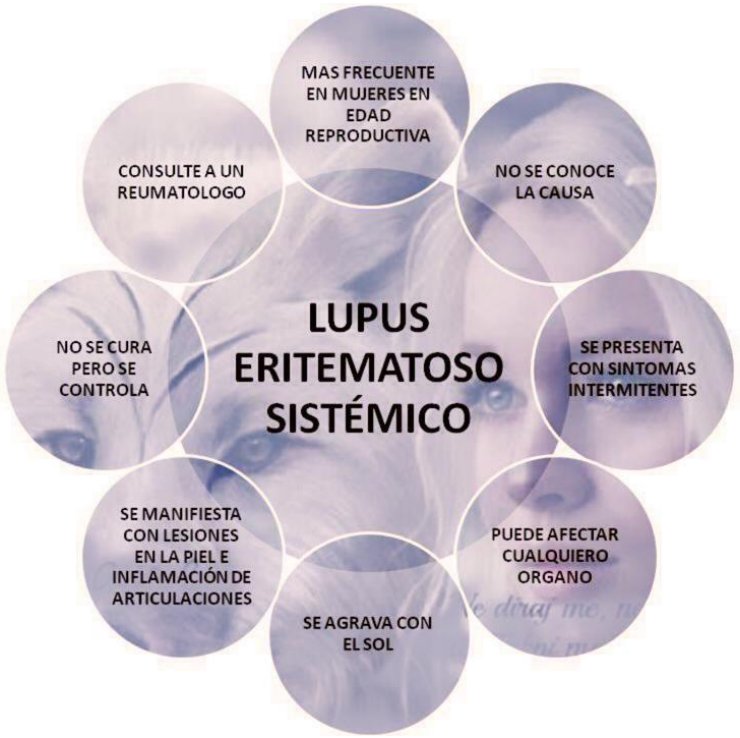
SOCIEDAD VALENCIANA REUMATOLOGIA

Neurolupus

Dra Vega Jovaní

16-11-2018

ALACANT HOSPITAL GENERAL DEPARTAMENT DE SALUT



- Es el prototipo de enf autoimmune con una gran heterogeneidad de manifestaciones
- La afectación cerebral puede ser grave y marca la morbilidad y mortalidad

Neurolupus

- Identificado en todas las cohortes en diferentes zonas geográficas
- Prevalencia 6-12% durante el primer año tras diagnóstico
- Prevalencia total 18-39%
- El neurolupus tiene un impacto negativo en la calidad de vida.
- Un reto de diagnóstico y tratamiento
  - Falta de especificidad en las manifestaciones clínicas
  - Dificultad de accesibilidad a biopsias

Table 1 Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus as defined using the American College of Rheumatology nomenclature

Central nervous system	*Peripheral nervous system*
Aseptic meningitis	Guillain Barré syndrome
Cerebrovascular disease	Autonomic neuropathy
Demyelinating syndrome	Mononeuropathy
Headache	Myasthenia gravis
Movement disorder	Cranial neuropathy
Myelopathy	Plexopathy
Seizure disorders	Polyneuropathy
Acute confusional state	
Anxiety disorder	
Cognitive dysfunction	
Mood disorder	
Psychosis	

From The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599–608 with permission.[2]

Table 1 Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus as defined using the American College of Rheumatology nomenclature

Central nervous system	*Peripheral nervous system*
Aseptic meningitis	Guillain Barré syndrome
Cerebrovascular disease	Autonomic neuropathy
Demyelinating syndrome	Mononeuropathy
Headache	Myasthenia gravis
Movement disorder	Cranial neuropathy
Myelopathy	Plexopathy
Seizure disorders	Polyneuropathy
Acute confusional state	
Anxiety disorder	
Cognitive dysfunction	
Mood disorder	
Psychosis	

From The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 599–608 with permission.[2]

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

G K Bertsias,[1] J P A Ioannidis,[2] M Aringer,[3] E Bollen,[4] S Bombardieri,[5] I N Bruce,[6] R Cervera,[7] M Dalakas,[8] A Doria,[9] J G Hanly,[10] T W J Huizinga,[11] D Isenberg,[12] C Kallenberg,[13] J C Piette,[14] M Schneider,[15] N Scolding,[16] J Smolen,[17] A Stara,[18] I Tassiulas,[19] M Tektonidou,[20] A Tincani,[21] M A van Buchem,[22] R van Vollenhoven,[23] M Ward,[24] C Gordon,[25] D T Boumpas[1]

Ann Rheum Dis 2010;**69**:2074–2082. doi:10.1136/ard.2010.130476

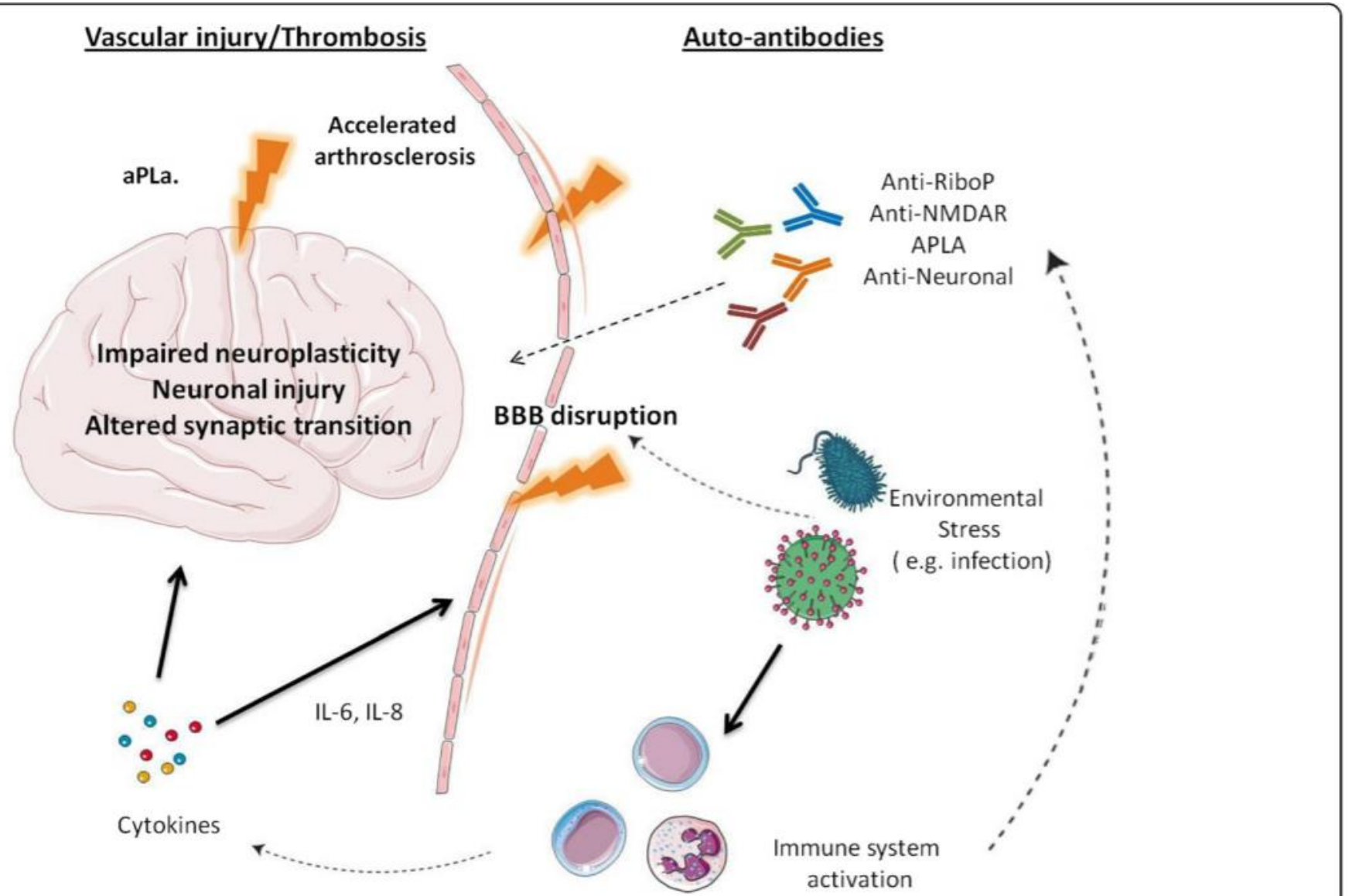
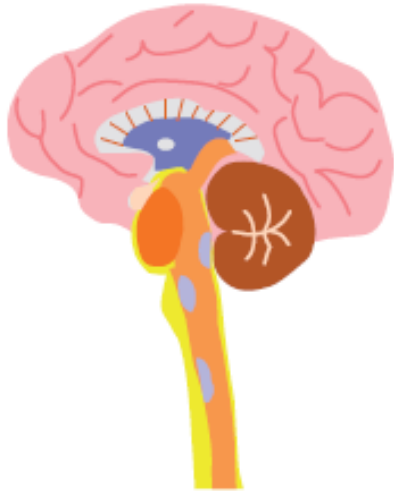


Figure 1 Proposed pathogenesis of neuropsychiatric lupus. Auto-antibodies enter the brain causing neuronal damage, including impaired neuroplasticity and synaptic transition. In order to reach the brain, the blood–brain barrier must be transiently breached by external (for example, infection) or internal (for example, metabolic derangement, cytokines) triggers. Vascular injury can be antibody mediated by aPL antibodies or via accelerated classical atherosclerosis. aPL, Anti-phospholipid antibodies; BBB, Blood brain barrier; RiboP, Ribosomal-P; NMDAR, NMDA receptor. The authors are responsible for designing the figure above.

Autoimmune Pathogenesis of NPSLE

	Vascular	Inflammatory
Mediators	aPL autoantibodies Immune complexes	Autoantibodies MMPs, Cytokines
Mechanism	⇩ Thrombosis Angiopathy (micro)	⇩ BBB permeability Immune complexes pDCs activation
Outcome	⇩ Focal NP (e.g. stroke) Diffuse NP (e.g. cognitive dysfunction)	⇩ Diffuse NP (e.g. psychosis, acute confusion)



Focal NPSLE	Diffuse NPSLE
Cerebrovascular disease	Aseptic meningitis
Seizures	Demyelinating syndrome
Movement disorder	Headache
Myelopathy	Acute confusional state
Cranial neuropathy	Anxiety disorder
Polyneuropathy	Cognitive dysfunction
Mononeuropathy	Mood disorder
Myasthenia gravis	Psychosis
Autonomic neuropathy	
Plexopathy	
Guillain-Barré syndrome	

(Ctrl)

Cefalea

- Frecuente en LES pero en un meta-análisis: no aumento de frecuencia

- Valorar signos de alarma (fiebre, focalidad, alteración mental, meningismo…)
  - Meningitis séptica o aséptica
  - Hemorragia cerebral o subaracnoidea

- Sin signos de alarma: mismo estudio que en población general

Mitsikostas DD. Brain 2004

ACV

- Incidencia 5-10%. Isquémico 80%, multifocal(7–12%), hemorragia intra-cerebral (3–5%), trombosis senos (2%)
- Aumento de riesgo comparado población general. RR 7.9
- 60% en contexto de actividad lúpica o daño y en los primeros dos años de diagnóstico
- Factores de riesgo
  - APL
  - Valvulopatías
  - HTA
  - Edad

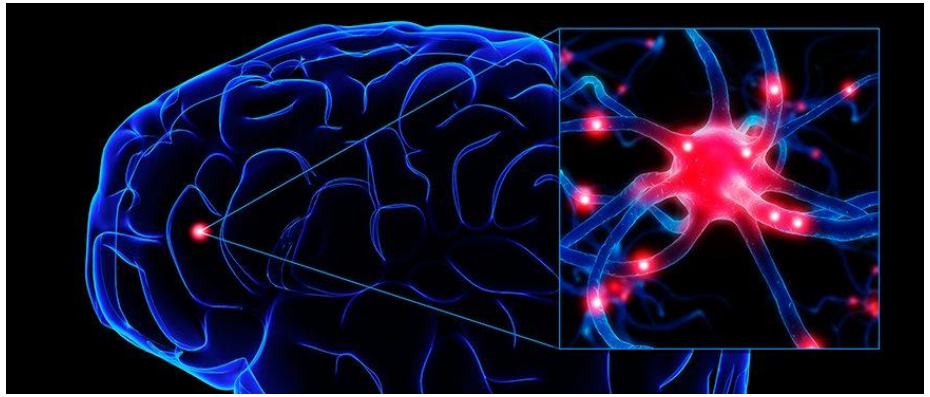
- Tratamiento:
  - Agudo igual población general
  - Prevención secundaria: factores riesgo, AAS…
  - APL+: anticoagulación INR:2-3 versus INR:3.1-4, riesgo y beneficio

Disfunción cognitiva

- 10-20%. La mayoría leve.
- Alteración de atención, memoria visual y verbal, función ejecutiva y velocidad psicomotora
- Test psiconeurológicos (sensibilidad 80%, especificidad 81%)

Epilepsia

- 7-10%. Recurrentes 12-22%
- 60% en primer año y con actividad LES
- EEG anormal
- RMN descarta lesión estructural
- Tratamiento antiepilépticos:
  - Si dos o más episodios en 24 horas
  - Lesión estructural
  - EEF epileptiforme
  - IS si actividad LES



Corea

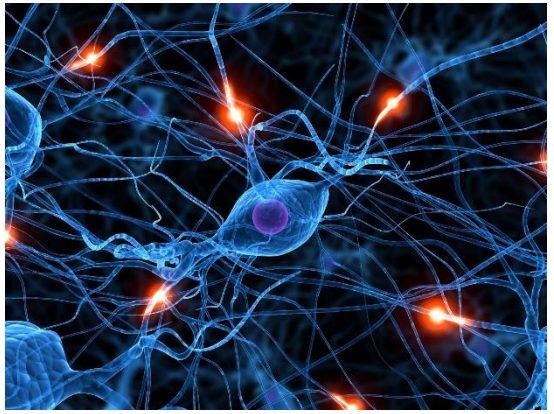
- 0.6%
- 60-70% al inicio. Edad presentación 20-30 años
- Corea más frecuente. Raros hemibalismo y parkinsonismo. Bilateral y simétrico (55–65%)
- Se asocia a APL
- Tratamiento:
  - Antagonistas dopaminergicos
  - Tratamiento LES

Estado confusional agudo

- 2.9%
- Durante LES activo
- Inicio brusco, alteración nivel conciencia, atención disminuida
- Descartad otras causas (LCR, EEF, RMN…)
- Tratamiento:
  - CE+IS
  - Plamaferesis y rituximab en refractarios
  - Antipsicóticos

Alteración psiquiátrica

- 2.5.3.5%
- Falsas creencias y alucinaciones
- Descartar:
  - Esquizofrenia
  - Abuso sustancias
  - Corticoides altas dosis
  - Alteración metabólica o endocrina
- Ac anti-ribosoma P
- Tratamiento
  - Antipsicóticos/antidepresivos
  - Ciclofosfamida
  - Refractarios rituximab
  - Tto cognitivo conductual
- La mayoría se resuelve en dos-cuatro semanas



Psicosis corticoide

Alucinaciones auditivas son por CE
Alucinaciones visuales y tactiles son por neuroLES
Dosis dependiente
Mayor riesgo prednisona > 40 mg día
Primeras semanas de tratamiento
Más frecuente en mujeres
Se resuelve con la discontinuación de CE

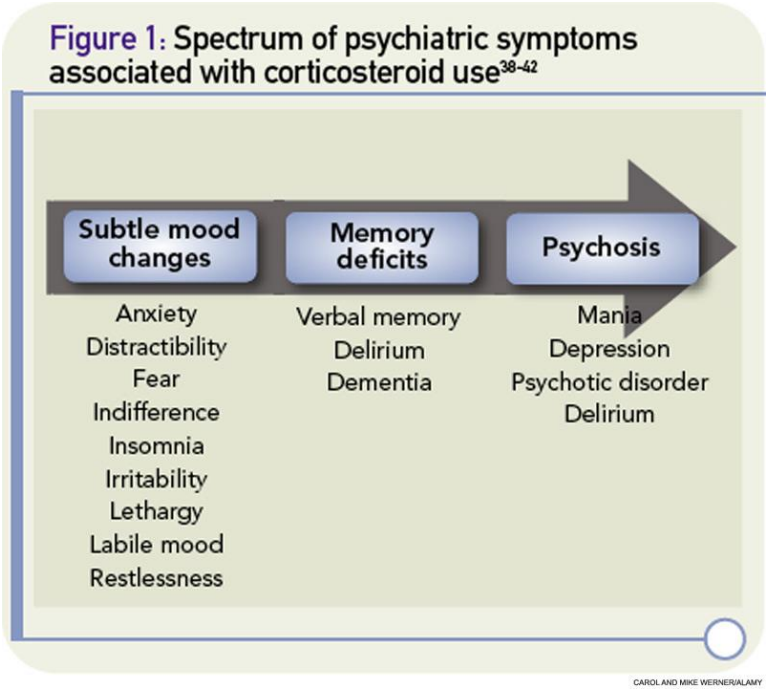
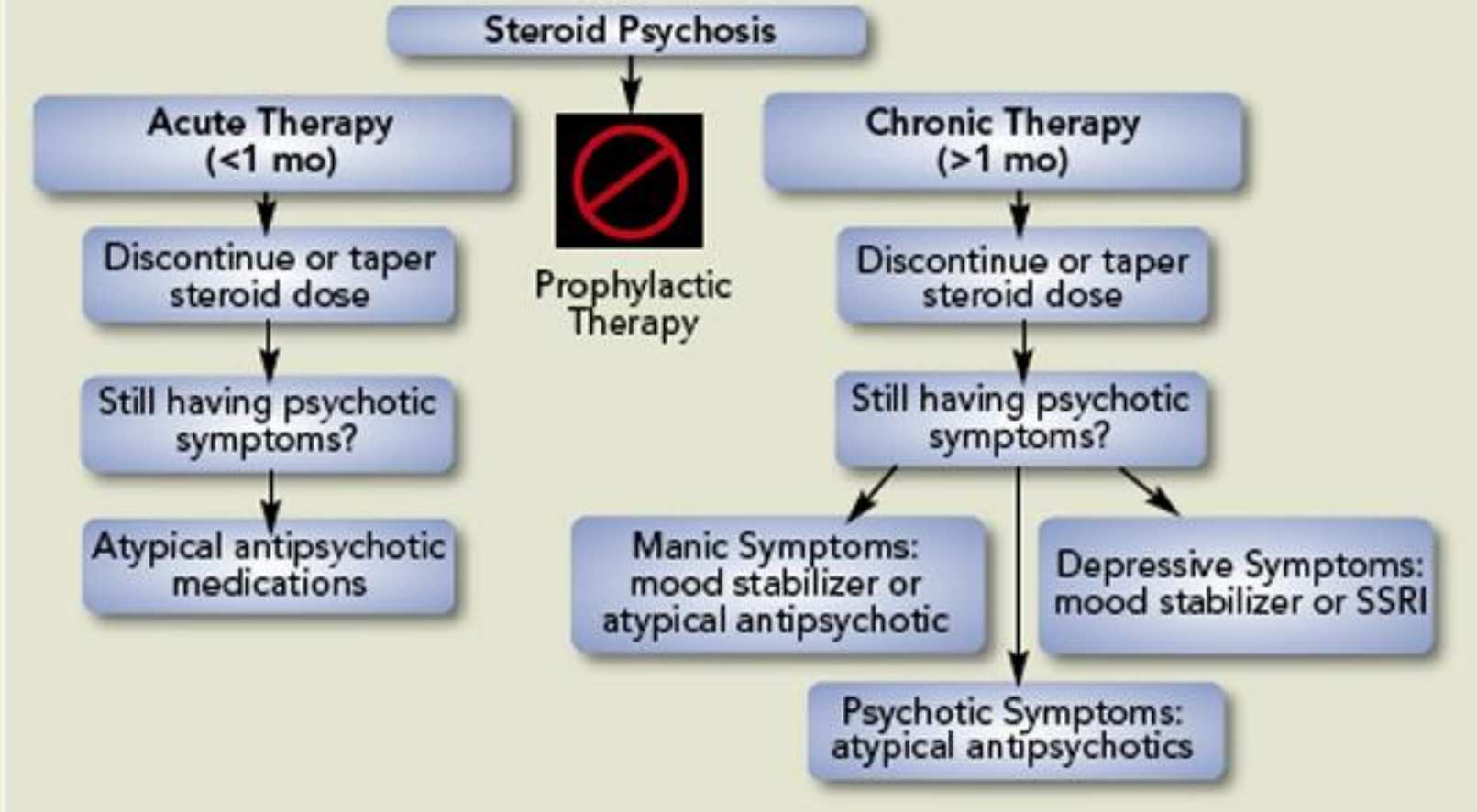


Figure 2: Treatment algorithm to consider for corticosteroid-induced psychosis[38-42]



Diagnóstico diferencial

Paciente con manifestaciones neurológicas

Diagnóstico diferencial

- **Trastornos metabólicos y hormonales**
  - Glucemia
  - Hidroelectrolitos
  - Renal/hepática
  - Tiroides
  - Hipoxia/hipercapnia
  - Deficit B12
- **Efecto adverso fármacos**
  - Psicosis: corticoides
  - Meningitis aséptica: ibuprofeno, azatioprina
  - Síndrome confusional agudo: drogas, alcohol, opiáceos…
- **Otras enfermedades**
  - Devic: neuritis óptica + mielitis + ac anti-aquaporina
  - Encefalopatía posterior reversible

Infección de SNC en LES

- Los pacientes con LES son más susceptibles a la infección (20-55%). De ellas 3% en SNC
- La clínica no diferencia entre infección y neuroLES y pueden coexistir
- Pruebas de imagen y laboratorio no son específicas
  - Hemocultivos, estudio y cultivo de LCR
  - El aumento de ac láctico en LCR favorece la meningitis bacteriana
  - RMN
- Tratamiento empírico con antibióticos si hay dudas

Diagnóstico

Autoimmunity Reviews
Volume 15, Issue 2, February 2016, Pages 124-138

Review

A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Roger C. Ho [a], C. Thiaghu [a], Huiyi Ong [a], Yanxia Lu [b] ✉, Cyrus S. Ho [a], Wilson W. Tam [c], Melvyn W. Zhang [d]

NPLES comparado con LES presentan niveles aumentados
. en suero de aCL, LA, APL, anti-ribosoma P y ac anti-neuronales
. en LCR de ac anti-neuronales

Anticuerpos

APL

- ACV
- Demencia vascular
- Convulsiones
- Trombosis
- Corea
- Cefalea
- Mielitis transversa

Ac anti-ribosoma P

Psicosis y depresión (no confirmado)

Ac antineuronal, anti-neutral tiste-specific, and anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDA)

diversas manifestaciones neuropsiquiátricas (no confirmado).

NMDA en LCR pero no en suero se correlaciona con actividad difusa (psicosis, esta
confusional)

Técnicas de imagen

RMN convencional

- Sensible para detectar inflamación o isquemia y excluir otros diagnósticos.
- No específica de NPLES.
- Pobre correlación entre cambios estructurales y manifestaciones clínicas (excepto en infarto cerebral)

Hallazgos más frecuentes

- Normalidad (40%)
- Atrofia cortical (20%)
- Múltiples lesiones en sustancia blanca (35-75%) en lóbulo frontal y temporal
- Lesiones de sustancia blanca:
  - 20% de población < 50a
  - 90% en >70 años

RMN funcional

Técnicas de imagen

AngioRMN y angiografía tienen sensibilidad limitada para detectar vasculitis en vasos pequeños

PET (Position emission tomography)

SPECT (Single photon emission computed tomography)

RM con tensor de difusión

Transferencia de magnetización (MTI) más sensible que RMN para cuantificar daño cerebral

RM espectroscópica detecta cambios neurometabólicos

Histopatología

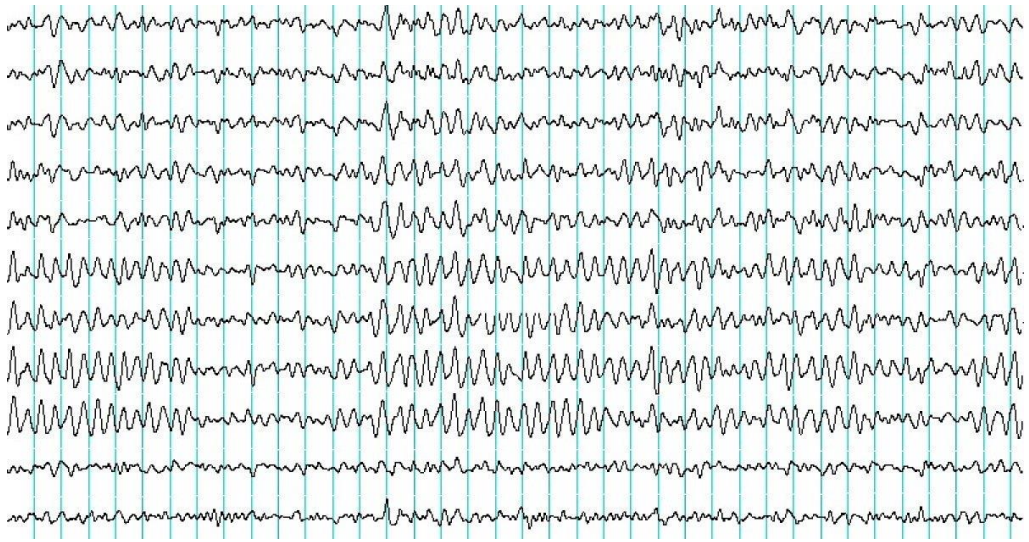
- Microangiopatía no inflamatoria y microinfartos cerebrales.
- Hiperplasia glial y perdida difusa neuronal y axonal
- Vasculitis es rara

LCR

Discreta linfocitosis
Glucosa normal
Aumento de proteínas
Bandas oligoclonales
Ac anti-neuronales
Ac anti-ribosoma P

EEG

Actividad difusa lenta en encefalopatía
Cambios focales en convulsiones o problemas focales
Poco específico.
Potenciales evocados pueden ser más sensibles



Test psicológicos
Entrevista psiquiátrica

Table 1 Neuropsychological testing in neuropsychiatric lupus syndrome (NPSLE) - The ACR 1-hour battery proposal

Test	Evaluates
Revised Wechsler Adult Intelligence scale	Psychomotor speed, concentration, and graphomotor abilities
Digit Symbol Substitution Test	Psychomotor speed, concentration, and graphomotor abilities
The Trail Making Test Part B	Psychomotor speed, attention, and cognitive sequencing
The Stroop Color and Word Test	Complex attention and shifting of sets by naming color print for words written in different colors
The learning trial and short delay 'free' scores from the California Verbal Learning Test	Learning and recall of verbal material
The immediate and 30-minute delayed-recall measure of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test	Visual learning and memory
The Wechsler Adult Intelligence Scale	Auditory working memory
The Controlled Oral Word Association Test (Letter Fluency) and the Animal Naming Test (Category Fluency)	Letter and category verbal fluency
The Finger Tapping Test	Simple fine motor speed

Proposed 1 hour battery of neuropsychological testing in NPSLE [76].

Tratamiento

- **Evidencia limitada** por la heterogeneidad de la enfermedad y la ausencia de estudios controlados. Dependerá de:
  - Manifestación clínica y su gravedad
  - El presunto mecanismo patogénico
- **Tratamiento sintomático**
  - Comorbilidades (HTA, infección…)
  - Depresión, epilepsia, psicosis (antidepresivos, antiepilépticos, antipsicóticos)
- **Trombosis**: anticoagulantes
- **Inflamación**: inmunosupresores y corticoides
  - Leve: azatioprina, micofenolato mofetilo
  - Grave: ciclofosfamida
  - Refractario: rituximab, Igs, recambio plasmático

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Allan H. Ropper, M.D., *Editor*

Antibody-Mediated Encephalitis

Josep Dalmau, M.D., Ph.D., and Francesc Graus, M.D., Ph.D.

From the Neurology Service, Hospital Clinic and Neuroimmunology Program, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute, University of Barcelona (J.D., F.G.), and the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (J.D.) — both in Barcelona; and the Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia (J.D.). Address reprint requests to Dr. Dalmau at the Hospital Clinic, University of Barcelona, Casanova 143, Fl. 3a, Barcelona 08036, Spain, or at jdalmau@clinic.cat.

N Engl J Med 2018;378:840-51.
DOI: 10.1056/NEJMra1708712

Antibody-mediated encephalitides constitute a group of inflammatory brain diseases that are characterized by prominent neuropsychiatric symptoms and are associated with antibodies against neuronal cell-surface proteins, ion channels, or receptors (Table 1).[1] Common clinical features include a change in behavior, psychosis, seizures, memory and cognitive deficits, abnormal movements, dysautonomia, and a decreased level of consciousness. There are, however, no systemic manifestations other than autonomic dysfunction, and this group of diseases is separable from traditional autoimmune disorders such as systemic lupus erythematosus, which may affect the nervous system. Also separate from this group of antibody-mediated encephalitides are several disorders, some of which are paraneoplastic, such as cerebellar degeneration,[2] neuromyelitis optica,[3] and stiff-person spectrum diseases,[4] that are associated with antibodies against neuronal or glial cell-surface antigens but that are rarely associated with the aforementioned symptoms.

Conclusiones

- El neurolupus es un reto diagnóstico y terapéutico en paciente con LES.
- La identificación de manifestaciones neuro-psiquiátricas a LES activo o a otras causas es clave.
- No hay marcadores diagnósticos y estudios de imagen específicos del neurolupus
- Los tratamientos son empíricos y guiados por otras manifestaciones de LES.


Gracias