



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 197

10 de diciembre de 2009

Mujer de 56 años, con lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo y manifestaciones psiquiátricas

Presenta: **Dra. María Virginia Vadalá**

Discute: **Dr. Maximiliano Sicer**

Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**

Edita: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Motivo de consulta: Debilidad generalizada

Enfermedad actual:

Comienza 8 meses previos con debilidad generalizada progresiva y astenia.

De 6 meses refiere una pérdida de peso de aproximadamente 8kg.

3 meses previos presenta intento de suicidio, por lo que comienza tratamiento antidepressivo.

1 mes previo a la consulta agrega hiporexia no selectiva.

De 15 días de evolución presenta intensificación de la astenia, que imposibilita la deambulacion. Agrega temblores en miembros superiores.

Se interna en nuestro Hospital para diagnóstico y tratamiento.

Antecedentes personales:

- Lupus eritematoso sistémico, diagnosticado en el año 1984 (manifestaciones cutáneas).
 - Ø Abril de 2009: FR (-), FAN (+) patrón homogéneo moteado anular 1/2560, AntiADN (+) 1/140, complemento total: 12 (VN: 24 - 56), C1: 60 (VN: 18- 100), C4: 12 (VN: 20-50), ENA (-), antiRo (-), PCR (-); Proteinograma por electroforesis: moderado aumento policlonal de inmunoglobulinas.
 - Ø Prednisona 5 mg/día desde abril 2009.
- Hipotiroidismo, diagnosticado en 1986, en tratamiento con levotiroxina 75 microgramos por día, sin controles adecuados.
- Depresión diagnosticada hace 1 año, en tratamiento con mirtazapina, quetiapina y aripiprazol desde hace 2 meses.
- Madre con antecedentes de esquizofrenia.

· Edemas en miembros inferiores desde hace 8 meses.

Examen Físico:

Vigil, orientada en tiempo, persona y espacio. Facies inexpressiva. Bradipsíquica.

Signos vitales: PA: 130/90 mmHg; FC: 92 lpm; FR: 20 cpm; T: 37°2 C

Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas, escleras blancas. Mucosas húmedas. Tiroides aumentada de tamaño. No se palpan adenomegalias a nivel cervical.

Tórax: Mamas sin nódulos, depresiones ni secreción por pezón. Columna sonora sin desviaciones, indolora.

Ap. Respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado, roncus bilaterales. Rales crepitantes en base pulmonar izquierda.

Ap. Cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplos ni R3 ni R4.

Abdomen: Plano. Blando, depresible, indoloro. No se palpan visceromegalias. Timpanismo conservado.

Miembros: Tono, trofismo, fuerza, temperatura y pulsos conservados. Edema duro infrapatelar bilateral.

Neurológico: Bradipsíquica. Sin foco neurológico. Debilidad por grupos musculares en 4 miembros. Rigidez y temblor generalizado.

Evaluación psiquiátrica: Apatía, anhedonia, abulia. Curso del pensamiento: Bradipsíquico, sigue idea directriz.

Contenido del pensamiento: Idea de persecución en relación a sus vecinos, presentando alucinaciones

auditivas. Niega ideas de muerte, suicidas. Conciencia parcial de enfermedad y situación.

Métodos complementarios

Laboratorio general:

	Ingreso	Día 3	Día 4	Día 5
Hematocrito (%)	27	27	28	26
Glóbulos blancos/mm ³	5100	5.800	5.500	3.300
Plaquetas/mm ³	96.000	140.000	200.000	
Glucemia (mg/dL)	71	90	104	
Uremia (mg/dL)	48	27	31	
Creatininemia (mg/dL)	0,7	0,5	0,6	
Natremia (mEq/L)	131	135	136	
Potaseemia (mEq/L)	3,4	4	4	
Bilirrubina Total (mg/dL)	0,45			
TGO (UI/L)	126			
TGP (UI/L)	47			
FA (UI/L)	315			
GGT (UI/L)	306			
Colinesterasa (UI/L)				
CPK (UI/L)				
LDH (UI/L)				
Calcemia (mg/dL)				
Fosfatemia (mg/dL)				
Albuminemia (mg/dL)				
pH		7,43		
pCO ₂		31		
pO ₂		77		
EB		-2		
HCO ₃		21		
% Saturación Hb		95%		
TP (segundos)	11			
KPTT (segundos)	32			
VES (mm/1° hora)	108			
PCR	120			

Orina: Opalescente, pH 6, densidad 1015, proteínas +, aislados hematíes, escasos leucocitos.

Extendido de sangre periférica (día 4): Hcto 28%, Glóbulos blancos 5.500 /mm³ (neutrófilos 88%, linfocitos 8, monocitos 4%), plaquetas 200.000/mm³. Macroцитs, microцитs ++, esferocitos+, ovalocitos +.

Cito-físico-químico de líquido cefalorraquídeo: Presión de apertura 16 cm H₂O; límpido, proteínas 0,3 g/L, 1 elemento /mm³; VDRL negativa.

Estudio de la anemia: Reticulocitos 0,95% (VN: 0,3 - 3); Ferremia 10,7 µg/dL (VN: 60 - 160); UIBC 105; Transferrina 115,7 µg/dL (VN: 228 - 428); % de saturación de transferrina 9,2 (VN: 20 - 55).

Laboratorio endocrinológico:

- TSH 7,32 µUI/mL (VN: 0,27 - 4,2)
- T4 8,6 µg/dL

Laboratorio inmunológico:

- FAN + 1/5120
- Anti ADN 1/640
- ANCA p > 1/640

- Coombs positiva +++

Serologías:

- Virus inmunodeficiencia humana: negativa.

Estudios microbiológicos:

- LCR: Examen directo para gérmenes comunes negativo.

ECG: Ritmo sinusal, FC 100, sin alteraciones en la conducción ni signos de isquemia.

Radiografía de tórax: Leve aumento de la relación cardiotorácica, botón aórtico prominente, pequeña radioopacidad basal derecha, heterogénea, fondos de saco pleurales libres.

Ecografía abdómino-ginecológica: Hígado de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad, compatible con esteatosis, resto de los órganos intraabdominales sin particularidades. Útero en AVF involutivo, miometrio homogéneo, endometrio lineal, ovarios no visualizados, fondo de saco de Douglas libres.

Ecografía tiroidea: Estructura homogénea. Lóbulo derecho: 15x12x24cm; lóbulo izquierdo: 11x12x27cm. Istmo sin particularidades. Reparos vasculares conservados.

Ecografía de miembros inferiores: Compresión adecuada en forma bilateral de territorios fémoro-poplíteos.

Resonancia magnética de cerebro (imágenes 3 y 4): (informe verbal) Pequeñas lesiones hiperdensas en FLAIR, periventriculares, no visualizándose otras lesiones ni otros realces al contraste.

Evolución

Al ingreso se inician los métodos complementarios relacionados a la enfermedad inmunológica.

Al 4^{to} día de internación presenta registros subfebriles asociados a síntomas respiratorios, agregando infiltrado en base derecha con derrame pleural mínimo en la radiografía de tórax. Inicia tratamiento con cefepime, interpretando el cuadro como neumonía intrahospitalaria.

En referencia a la patología psiquiátrica, presenta ideas de persecución, con abulia, apatía, anhedonia y aplanamiento afectivo.

Estudios pendientes:

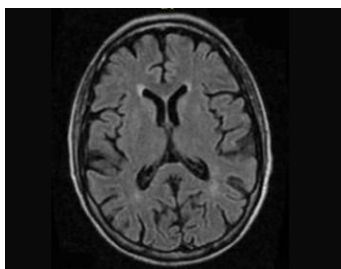
Laboratorio inmunológico: complemento.
Informe definitivo de RMI de cerebro.



Radiografía de tórax de frente: Leve aumento de la relación cardiotorácica, botón aórtico prominente, pequeña radioopacidad basal derecha, heterogénea, fondos de saco pleurales libres



Radiografía de tórax de frente: Infiltrado parenquimatoso basal derecho, con borramiento del fondo de saco del mismo lado



RMI cráneo: Pequeñas lesiones hiperdensas en FLAIR, periventriculares, no visualizándose otras lesiones ni otros realces al contraste

Discusión del caso clínico

Se discute el caso de una mujer de 56 años, con antecedentes de Lupus Eritematoso Sistémico (LES), hipotiroidismo y reciente diagnóstico de depresión en tratamiento hace 3 meses con mirtazapina, quetiapina,

aripripazol con controles inadecuados, que ingresa por un cuadro de debilidad generalizada progresiva, hiporexia y pérdida de peso. Constatándose en la evaluación psiquiátrica apatía, abulia y anhedonia, presentando ideas delirantes tipo persecutorio acompañada de alucinaciones auditivas.

Considero que estamos frente a un síndrome psicótico. La psicosis consiste en una distorsión grosera del criterio y juicio de la realidad; la cual se evidencia mediante alteraciones de la sensopercepción presentando alucinaciones, y alteración del pensamiento, ya sea del contenido mediante ideas delirantes como de su curso.

Estas alteraciones van a repercutir en el área afectiva y conductual. En el caso de nuestra paciente, presentando síntomas negativos como abulia, apatía, aplanamiento afectivo, empobrecimiento del lenguaje. Los síntomas psicóticos pueden presentarse en distintas entidades como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, demencia, y ser secundarios a una condición médica determinada. Las mismas pueden ser: neurológicas, metabólicas, endocrinológicas, autoinmunes, por disfunción hepática o renal y por drogas.

El eje de mi discusión se va a basar en intentar descartar causas secundarias que puedan explicar el cuadro de la paciente en cuestión, como el LES, el hipotiroidismo y el uso de corticoides.

Con respecto a las **manifestaciones neuropsiquiátricas del LES**, las mismas presentan un amplio espectro. Su incidencia según distintas publicaciones varía de un 10 a un 80%.

En un intento de unificar criterios, el Colegio Americano de Reumatología propone en 1999 una nueva clasificación, en la cual se describen 19 síndromes neuropsiquiátricos. Los correspondientes a trastornos psiquiátricos son: trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, trastornos del estado de ánimo y psicosis.

Estos cuadros pueden producirse por causas primarias, es decir, daño directo por el LES; o en forma secundaria, como complicación de la enfermedad, ya sea por infecciones, daño de otros órganos o asociado al tratamiento.

En cuanto a la fisiopatología, el LES puede afectar distintos niveles del sistema nervioso (SN) por distintos mecanismos. Los más implicados son el fenómeno autoinmune por anticuerpos contra células del SN, y la vasculopatía debida principalmente a aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos.

El diagnóstico de estos trastornos representa una gran dificultad, ya que requiere de una correcta evaluación subjetiva, los métodos complementarios son insensibles e inespecíficos y además pueden presentarse sin signos de actividad lúpica en otro sistema.

Quiero destacar que al referirnos a actividad lúpica, hacemos alusión a la inflamación activa provocada por el LES, siendo éste un concepto relevante al plantear las estrategias terapéuticas. Ante daño de órganos en

pacientes lúpicos siempre debemos preguntarnos si estamos ante actividad o frente a lesiones secuelas de la enfermedad. Para esto contamos con herramientas como el interrogatorio, el examen físico, el laboratorio inmunológico y el estudio de órganos específicos. En el caso de nuestra paciente, presentaba anticuerpos anti ADN a altos títulos, linfopenia y VES mayor a 100.

Las opiniones acerca de la relación entre las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES y signos de actividad en otros sistemas son variadas. En un estudio retrospectivo publicado por la Clínica Rheumatology en el 2005, en el cual se analizaron pacientes con LES neuropsiquiátrico, concluye que la mayoría de los casos presentaban bajos índices de actividad lúpica, con escasa repercusión en el laboratorio inmunológico. Caso contrario, sucede con otro reporte de casos publicado en la revista Rheumatology en el 2008, donde se describe que la mayoría de estos pacientes presentaba índices de actividad elevados, acompañados principalmente de manifestaciones hematológicas y cutáneas.

En cuanto a los métodos complementarios, el líquido cefalorraquídeo (LCR) es generalmente normal, salvo en casos de meningitis aséptica, mielitis transversa o vasculitis. El electroencefalograma (EEG) muestra alteraciones en un 80% de los casos, pero con un patrón inespecífico, como las ondas difusas de actividad lenta. La RMI es el método de elección para detectar anomalías estructurales en sistema nervioso central (SNC), sin embargo estos pacientes pueden presentar imágenes normales o mostrar lesiones no significativas como hiperintensidad periventricular, como en el caso de nuestra paciente. El uso del SPECT es controversial, ya que no hay buena correlación entre las neuroimágenes y los síntomas.

Frente a esta problemática, surgen estudios que intentan relacionar anticuerpos específicos con determinados síndromes neuropsiquiátricos. Los más estudiados son los anticuerpos anti proteína ribosomal P, a los cuales muchos autores los vinculan con psicosis y depresión por LES. Sin embargo, su uso clínico no está recomendado hasta que surjan estudios concluyentes.

Por lo antedicho, el diagnóstico generalmente se realiza por exclusión.

El tratamiento consiste en terapia inmunosupresora, la cual previene el daño permanente y mejora el pronóstico. No hay tratamiento estandarizado, ya que no hay estudios controlados, sino pequeños estudios que reportan beneficios de distintas estrategias, como prednisona 1mg/kg/día, pulsos de metilprednisolona, pulsos de ciclofosfamida, combinación de ambos pulsos, plasmaféresis, azatioprina.

Con respecto a los pulsos de metilprednisolona, los mismos suprimen rápidamente la inflamación activa, habiendo un consenso general acerca de su eficacia en formas severas o resistentes de LES. Con monitoreo adecuado, sus efectos adversos adquieren escasa significancia clínica.

En referencia a los pulsos de ciclofosfamida, estos presentan un rol aceptado en casos refractarios al tratamiento con corticoides, aunque actualmente se lo ha propuesto como terapéutica inicial de esta afección. Sin embargo, no hay consenso acerca del régimen de administración.

Otro pilar de tratamiento consiste en el uso concomitante de antipsicóticos.

En cuanto a nuestra paciente, por presentar signos de actividad lúpica, estando en tratamiento con dosis bajas de corticoides, y habiendo mencionado la limitación de los métodos diagnósticos, considero a las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES como un diagnóstico probable.

Los **efectos psiquiátricos por corticoides** son variados, desde la labilidad emocional hasta cuadros graves de psicosis. Comienzan en las primeras 8 semanas de haber iniciado la terapia o aumentado la dosis de los mismos.

Su incidencia es del 3 al 10%, relacionándose con la dosis de corticoterapia, no hallando relación con el régimen de la administración, y con los trastornos psiquiátricos previos.

En un artículo publicado en la revista Lupus en el 2008, en el cual se analizaron pacientes lúpicos con psicosis por corticoides, no se encontró relación estadísticamente significativa entre las manifestaciones clínicas y de laboratorio con el desarrollo de psicosis por corticoides.

El tratamiento consiste en la suspensión o disminución de la dosis, y en la administración de antipsicóticos. Presenta una respuesta favorable en más del 90% de los casos en las primeras 2 semanas.

Con respecto a nuestra paciente, debido al inicio de la corticoterapia posterior al comienzo del cuadro, y al uso de dosis bajas, considero a éste un diagnóstico poco probable, dejando como interrogante el rol de los mismos en la progresión del cuadro.

Refiriéndome a las manifestaciones neuropsiquiátricas del hipotiroidismo, las mismas son variadas, pudiendo presentar trastornos cognitivos, bradicinesia, bradipsiquia, demencia, alteración de la concentración y de la memoria a corto plazo, depresión, apatía, psicosis, confusión, desorientación. Generalmente se presentan con otros síntomas de hipotiroidismo, pero recordemos que en pacientes con patologías coexistentes, pueden no verse las manifestaciones típicas de esta entidad.

El tratamiento consiste en la sustitución hormonal, por lo que muchos autores la han calificado como una "demencia tratable". Sin embargo, esto no es tan cierto, ya que en casos asociados a hipotiroidismo prolongado y severo la recuperación puede ser incompleta.

Quiero remarcar que la determinación de hormonas tiroideas en pacientes hospitalizados no está recomendada, salvo casos de alta sospecha, debido a que la misma está influenciada por distintos factores

como la concentración de proteínas transportadoras, el uso de otras drogas y el hipotiroidismo central transitorio que suele verse en estos pacientes. Esto lleva a dificultades en la interpretación de los resultados.

Considero importante mencionar una entidad autoinmune, denominada encefalopatía de Hashimoto, la cual se relaciona con la tiroiditis de Hashimoto y no guarda relación con la función tiroidea. La misma puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica, con síntomas psicóticos, como el caso de nuestra paciente. Cabe mencionar que no conocemos la causa del hipotiroidismo de la misma. En más del 80% de los casos el LCR está alterado, presentando hiperproteínorraquia. La resonancia magnética de cerebro no presenta alteraciones. El tratamiento consiste en corticoterapia a altas dosis, con buena respuesta al mismo.

Por presentar TSH ligeramente aumentada (8 μ UI/mL) y por estar realizando tratamiento en forma regular con levotiroxina, considero a las manifestaciones neuropsiquiátricas por hipotiroidismo como un diagnóstico poco probable, sin poder descartar aún la encefalopatía de Hashimoto hasta conocer el resultado de los anticuerpos antitiroideos.

Como conclusión, creo que estamos ante un síndrome psicótico, el cual puede ser explicado por varias causas. Analizando el caso, considero que no podría descartarse la presencia de lupus neuropsiquiátrico, por lo que evaluando riesgo-beneficio, debería iniciarse tratamiento inmunosupresor. Debido a la rápida progresión de los síntomas de la paciente, sugiero la realización de pulsos de metilprednisolona, dejando como interrogante el uso concomitante de ciclofosfamida. A su vez, recomiendo el tratamiento con antipsicóticos y controles clínicos y psiquiátricos estrictos. Queda pendiente el resultado de los anticuerpos antitiroideos a fin de descartar una encefalopatía de Hashimoto, que operativamente estaría siendo tratada con los corticoides propuestos. Además, sugiero una evaluación de la función tiroidea una vez resuelto el cuadro actual.

Bibliografía

1. Patkar, AA, Mago, R, Masand, PS. Psychotic symptoms in patients with medical disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6:216.
2. Senecal, JL, Raymond, Y. The pathogenesis of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: a disease in search of autoantibodies, or autoantibodies in search of a disease?. *J Rheumatol* 2004; 31:2093.
3. 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.

4. Nojima, Y, Minota, S, Yamada, A, et al. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis on patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1053.
5. Kershner, P, Wang-Cheng, R. Psychiatric side effects of steroid therapy. *Psychosomatics* 2002; 30:135.
6. Attia, J, Margetts, P, Guyatt, G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: A systematic review. *Arch Intern Med* 1999; 159:658.
7. Chaudhuri, A, Behan, PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10:1945.