

## casos clínicos

# Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico

C. Alonso<sup>1</sup>, C. Gobbi<sup>2</sup>, M. I. Quaglia<sup>1</sup>, Y. Tissera<sup>1</sup>, V. Savio<sup>1</sup>, A. Albiero<sup>1</sup>, P. Alba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología, Cátedra de Semiología, Hospital Córdoba, FCM, UNC (Córdoba), <sup>2</sup>Cátedra de Clínica Médica I, Hospital Córdoba, FCM, UNC (Córdoba)

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, presentación, lupus eritematoso sistémico

Se describe el caso de una mujer de 35 años que presenta polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica como compromiso neurológico en su diagnóstico inicial de lupus eritematoso sistémico (LES). Si bien el compromiso neurológico es de una prevalencia variable en lupus, la asociación que se describe no es frecuente y tiene importantes connotaciones en el tratamiento.

### ABSTRACT

#### Key words:

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, presentation, systemic lupus erythematosus

We described a 35 years old female, who developed Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as neurologic commitment during the early diagnosis in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). While the neuropsychiatric commitment has a variable prevalence in SLE, the association that we describe is infrequent and it has important concerns during its treatment.

## Introducción

El compromiso neuropsiquiátrico en Lupus Eritematoso Sistémico (NPLES) es uno de los más severos, con alto impacto en la calidad de vida del paciente. La prevalencia en distintas series es altamente variable en un rango que va de 14 a 75%.<sup>1</sup>

La clasificación del American College of Rheumatology (ACR) define 19 síndromes neuropsiquiátricos divididos en centrales, periféricos y autonómicos.<sup>2,3</sup> NPLES puede ser primario si resulta de un daño directo inmunomediado o secundario cuando se relaciona a tratamientos, infecciones o trastornos metabólicos.<sup>4</sup> Las neuropatías periféricas en LES pueden ser tanto o más frecuentes que los síndromes neuropsiquiátricos centrales, con una prevalencia global de 5.9%.<sup>5</sup>

La Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (CIDP) es la neuropatía crónica tratable más frecuente en general, con una prevalencia de 1 a 9 casos cada 100.000 habitantes. Clínicamente evoluciona con recaídas o en forma progresiva con debilidad proximal y distal, con o sin compromiso sensitivo, desarrollándose durante un período

de al menos 8 semanas. En este trastorno, la respuesta inmune aberrante se dirige contra los componentes de los nervios periféricos causando desmielinización y daño axonal.<sup>6</sup> Es una manifestación muy poco frecuente en LES que se puede presentar en forma simultánea con otros síntomas antes, al momento del diagnóstico o tiempo después.<sup>7</sup>

Los criterios diagnósticos de American Academy of Neurology (AAN) se basan en la presentación clínica, el examen neurológico, los estudios electrofisiológicos, los hallazgos en anatomía patológica (desmielinización con grados variables de remielinización en biopsias de nervio Sural) y en líquido cefalorraquídeo (hiperproteorraquia con recuento celular normal)<sup>8,9</sup> AAN define desmielinización por los siguientes hallazgos en estudios electrofisiológicos: presencia de al menos 3 de los siguientes 4 criterios: bloqueo parcial de la conducción en al menos un nervio motor, disminución de la velocidad de conducción en al menos 2 nervios motores, prolongación de la latencia distal en al menos 2 nervios motores, prolongación de la latencia de la onda F en uno o más nervios.<sup>8</sup>

De acuerdo a los criterios AAN los casos se clasifican

como CIDP Definitiva, Probable o Posible según el número de criterios que cumple, comportándose según curso evolutivo como Monofásica cuando se mantiene estable o mejora durante al menos 6 meses sin brotes durante el seguimiento; Remisiones-Recaídas cuando presenta al menos 2 episodios de rápido empeoramiento con o sin tratamiento que duran más de 7 días y que siguen a un período de estabilidad o mejoría de al menos 4 semanas; Progresiva crónica cuando empeora sostenidamente con o sin tratamiento.<sup>10</sup>

El tratamiento convencional se realiza con esteroides (oral o en pulsos), inmunoglobulinas o plasmaféresis, y en casos refractarios se puede utilizar inmunosupresores, aunque no existe evidencia de calidad adecuada.

La asociación de una neuropatía inmunomediada con LES puede tener importantes implicancias en el tratamiento de ambas patologías. Debido a la escasez de reportes de esta asociación, presentamos una paciente con CIDP que se diagnostica en forma simultánea a LES con compromiso visceral.

## Reporte de caso

Paciente de sexo femenino de 35 años, con antecedentes de decorticación pleural por empiema 4 meses previos a la primera consulta en nuestra unidad. Sin antecedentes hereditarios de enfermedad neurológica, consultó por diarrea, vómitos, parestesias en manos y pies de 1 semana de evolución con disminución de fuerza, fatiga y temblor de manos y lengua. Manifestaba fotosensibilidad y Raynaud desde aproximadamente 6 meses previos. En el examen físico destacaba fuerza distal disminuida en 4 miembros, marcha inestable, temblor fino en manos, lesiones eritematosas descamativas en glúteos, miembros superiores, dorso y alas de mariposa en facies. En la analítica presentaba proteinuria 1.46 gr/24 hs. Serología viral para virus de hepatitis B, C y VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) negativa. ANA (Anticuerpos antinucleares) positivo 1/5120 patrón moteado, FR (Factor Reumatoide) 11 UI/ml, C3 (fracción C3 del complemento) 108 mg/dl, C4 (fracción C4 del complemento) 20 mg/dl, ANCA (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos) patrón C (citoplasmático) y P Perinuclear negativo, Anticardiolipinas IgG, IgM y anti B2GP1 (Beta2 gli-

proteína 1) negativo. La Electromiografía (EMG): demuestra una polineuropatía sensitivo-motora de los 4 miembros con signos de compromiso axonomielínico. Se realiza una Tomografía axial computada (TAC) cuyo resultado es múltiples adenopatías (algunas adenomegálicas) axilares. Se diagnostica LES y es tratada en forma ambulatoria con Mifofenolato Mofetil 1 g por día y prednisona 60 mg por día el 20 de marzo de 2017. Ambulatoriamente se realiza biopsia renal que cuyo resultado es una nefritis lúpica clase 2 ISN/NPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) por lo cual Servicio de Nefrología que cambia esquema terapéutico a Azatioprina 150 mg por día durante mayo del mismo año. 4 meses después reingresa por infección del tracto urinario asociada a paraparesia que había comenzado nuevamente meses previos progresando hasta abasia. Nunca presentó fiebre y en el examen físico se encontró lúcida, con cuadriparesia flácida: 2/5 proximal y 3/5 distal MMII, 4/5 proximal, 3/5 distal MMSS, sensibilidad conservada y arreflexia global. Esfínteres continentes. En la Resonancia Nuclear Magnética (RNM) de columna cervicodorsal, no se encuentran signos de mielitis. TSH: 2.36, T4L 1.26. El líquido Cefalorraquídeo (LCR) fue turbio, coagulación negativa, proteínas 2.68 mg/dl, glucorraquia 50 mg/dl (glucemia 91 mg/dl), células 2, frecuentes hematíes conservados. La EMG demostró marcada reducción en el reclutamiento de potenciales de unidad motora. Prolongación de latencias distales con enlentecimiento de velocidad de conducción en los 4 miembros. Los nervios periféricos de MMII eran inestimulables compatibles con marcado compromiso desmielinizante con criterios para diagnóstico de CIDP. Se indica inmunoglobulinas 30 g/ día por 5 días (400 mg/Kg/día) asociado a meprednisona 20 mg y azatioprina como mantenimiento durante febrero de 2018. La paciente presenta excelente respuesta clínica con recuperación de la fuerza muscular tanto de miembros inferiores como superiores 4/5.

## Discusión

Si bien la CIDP se describe asociada más frecuentemente a Síndrome de Inmunodeficiencia Humana, enfermedad inflamatoria intestinal, melanoma, linfoma, diabetes mellitus, gammopatías monoclonales de significado incierto tipo

Tabla I. Evolución de las variables bioquímicas en el tiempo

Determinación	18/11/16	21/03/16	24/03/16	26/05/17	12/09/17	09/01/17	16/01/18	09/02/18
Glóbulos blancos/ mm <sup>3</sup>	8200	7000	7000	11700	7280	5810	2760	7100
Hemoglobina g%	11,8	13,3	12,3	11,8	12,4	10,9	11	12,3
Plaquetas / mm <sup>3</sup>		368000	293000	540000	472000	308000	456000	
VSG /1 hora	73	44	37			70	120	120
PCR mg%			0,2			0,04	0,04	12
Creatinina mg%	0,6	0,53	0,38	0,51	0,51	0,33	0,34	0,5
GOT U/L		26	35	12	22	25		16
GPT U/L		36	51	57	24	22		11
F alcalina U/L		96	129	118	101	78		66
GGT U/L		160	257	227	65	115		
Bilirrubina total mg%		0,42	0,6	0,46	0,63	0,3		0,78
LDH U/L	255	142				225		129
Proteínas totales g%	6,5	7,2		6,4	7,3			
Albúminas g%	4	3,4		3,4	4	2,3		
CK U/L		15				17		22
Proteína / creatinina urinaria				0,38	0,17			

IgM, IgG e IgA, en el caso que se presenta, la polineuropatía se manifestó en forma simultánea con el debut de LES, aunque el diagnóstico de CIDP se realizó posteriormente, con la recaída.

En la práctica clínica frente a un caso de paciente lúpica que presenta cuadriparesia flácida, el primer diagnóstico diferencial que se descartó, debido a las connotaciones de la instalación de tratamiento adecuado en forma precoz para minimizar el deterioro, fue una mielitis transversa mediante una RNM de columna.

De los criterios diagnósticos estipulados por la AAN nuestra paciente reunía criterios clínicos, electromiográficos y de LCR, con aumento de la proteinorraquia sin pleocitosis. No se realizó biopsia de Nervio Sural, por problemas logísticos circunstanciales pudiendo representar una debilidad en la presentación. Sin embargo, si se consideran los criterios INCAT y de Saperstein la biopsia de nervio sural no es mandatoria.<sup>8,11</sup>

Fisiopatológicamente en la CIDP, se produce una pérdida de la autotolerancia los linfocitos T y B autorreactivos los cuales son parte del repertorio inmune normal, se activan causando daño organoespecífico característico de enfermedad autoinmune. El concepto de mimetismo molecular puede tener especial relevancia en la pérdida de la tolerancia en enfermedades neurológicas autoinmunes. El mimetismo molecular se refiere a procesos en los cuales el huésped genera una respuesta inmune a un factor iniciador, más frecuentemente una infección que comparte epítopes del huésped, aunque este factor infeccioso puede identificarse en escasas ocasiones, en nuestra paciente no debemos soslayar el antecedente de decorticación pleural que podría avalar esta teoría.<sup>11</sup>

En el tratamiento inicial de nuestra paciente ante el diagnóstico de CIDP se utilizaron inmunoglobulinas y dosis moderadas de esteroides vía oral con resultado exitoso. Oaklander y colaboradores realizaron una revisión del tratamiento de CIDP donde destacan que alta dosis mensual de dexametasona oral por 6 meses no es más efectiva que una dosis diaria de prednisolona oral.<sup>12</sup> Por otro lado,

la plasmaféresis, así como las inmunoglobulinas endovenosas producen una significativa mejoría a corto plazo en la discapacidad, sin una clara diferencia en los resultados entre ambas. Al corto plazo, la diferencia en la mejoría de la discapacidad, comparando el tratamiento con inmunoglobulinas versus corticoides (oral o en pulsos), es pequeña o inexistente y es destacable la mayor disponibilidad y accesibilidad del corticoide respecto de las inmunoglobulinas.<sup>14</sup> Recientemente se ha realizado un estudio prospectivo piloto donde se combinó metilprednisolona e inmunoglobulinas endovenosas y consiguió la remisión a un año en el 60% de los pacientes<sup>13</sup>, y el estudio de Cirillo revela la persistente eficacia de las inmunoglobulinas subcutáneas luego de varios años del inicio de la terapia endovenosa.<sup>14</sup>

No está claro si agregar una baja dosis de Azatioprina al esteroide aporta beneficios, dada la baja calidad de la evidencia.<sup>13</sup> Sin embargo, basados en que hay reportes describiendo que CIDP asociada a LES podría ser más resistente al tratamiento convencional con inmunoglobulinas y requeriría de otros inmunosupresores<sup>15</sup>, en el caso que presentamos, debido al compromiso renal, se utilizó azatioprina y micofenolato. En ese mismo sentido, dado que en CIDP, no existen estudios randomizados controlados con drogas inmunosupresoras excepto para Azatioprina, estas se usan solo cuando el paciente es refractario a la terapia convencional o bien asociado a esteroides para disminuir la necesidad de repetir inmunoglobulinas y/o plasmaféresis. Otros inmunosupresores descriptos en el tratamiento de CIDP que pueden aportar algún beneficio son: rituximab, ciclofosfamida, ciclosporina, etanercept, interferón alfa, interferón beta-1<sup>a</sup>, micofenolato mofetil.<sup>15</sup>

Conclusión: Aunque la asociación de CIDP y LES no ha sido descripta frecuentemente, es importante el reconocimiento precoz y el tratamiento adecuado para poder minimizar el daño neurológico. Si esta asociación convierte a la CIDP en enfermedad más refractaria es motivo de controversia aún. El tratamiento de mantenimiento deberá ajustarse a la clínica concomitante de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bortoluzzi, Alessandra; Sciré, Carlo Alberto; Govoni, Marcello. Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Frontiers in medicine*, 2018, vol. 5, p. 68.
- Liang, M et al The American College of Rheumatology nomenclature and case definition for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*, 1999. 42:599-608.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum*, 1997. 40:1725. doi: 10.1002/art.1780400928
- Vivaldo, Jessica Fernandes, et al. Definition of NPSLE: Does the ACR nomenclature still hold?. *Frontiers in medicine*, 2018, vol. 5.
- Oomatia, A., et al. Peripheral Neuropathies in Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Disease Associations, and Immunologic Characteristics Evaluated Over a Twenty-Five-Year Study Period. *Arthritis & Rheumatology*, 2014, vol. 66, no 4, p. 1000-1009.
- Peltier, Amanda C.; Donofrio, Peter D. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from bench to bedside. *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 2012. p. 187-195.
- Abraham, Hrudya; Kuzhively, Jose; Rizvi, Syed W. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): an uncommon manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE). *The American journal of case reports*, 2017, vol. 18, p. 980.
- Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991; 41:617-18
- Haq, Rizwan U., et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of proposed electrodiagnostic and histologic criteria. *Archives of neurology*, 2000, vol. 57, no 12, p. 1745-1750.
- Chiò, Adriano, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007, vol. 78, no 12, p. 1349-1353.
- Köller, H; Kieseier, B; Jander, S; Hartung, S Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy *N Engl J Med* 2005;352:1343-56
- Oaklander, Anne Louise, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, no 1.
- Adrichem, Max E., et al. Combined intravenous immunoglobulin and methylprednisolone as induction treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (OPTIC-protocol); a prospective pilot study. *European Journal of Neurology*, 2019.
- Cirillo, Giovanni, et al. Clinical-neurophysiological correlations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients treated with subcutaneous immunoglobulin. *Muscle & nerve*, 2019.
- Jasmin, R., et al. Successful treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in systemic lupus erythematosus (SLE) with oral cyclophosphamide. *Lupus*, 2012, vol. 21, no 10, p. 1119-1123.