

Título propio:



Universidad
Francisco de Vitoria
UFV Madrid

[2.^a EDICIÓN]



T Í T U L O D E E X P E R T O
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
EN LAS **ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES**

Módulo 3

Enfermedades infecciosas y autoinmunes

Lección 11

Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes sistémicas

Dras. Carolina Díaz Pérez, Virginia Meca Lallana

Unidad de Enfermedades Desmielinizantes. Servicio de Neurología. Fundación de Investigación Biomédica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid



1. Introducción

Las manifestaciones neurológicas de las enfermedades autoinmunes sistémicas incluyen un espectro variado de presentaciones que afectan al sistema nervioso central (SNC) y/o periférico (SNP). La clínica neurológica puede ser la forma de presentación inicial que conduzca al diagnóstico de dichas entidades, puede ser la única clínica en pacientes con una enfermedad sistémica inactiva o bien puede asociarse con una enfermedad sistémica grave y activa que incremente la morbilidad y la mortalidad en los pacientes afectados. Su presentación puede solaparse con la de otros síndromes neurológicos, lo que complica el diagnóstico y la clasificación. El reconocimiento precoz que permita el inicio de un tratamiento es necesario en muchos casos para prevenir una discapacidad neurológica permanente o la progresión de la enfermedad.

2. Lupus eritematoso sistémico (LES)

2.1. Definición y epidemiología

La afectación neurológica asociada al LES (lupus neuropsiquiátrico) se considera un criterio de enfermedad grave, con una mayor tasa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que la padecen. La clínica neurológica lúpica suele aparecer en el inicio de la enfermedad o en los primeros 2 años de la evolución⁽¹⁾.

A pesar de la existencia de unos criterios diagnósticos de lupus neuropsiquiátrico⁽²⁾, la prevalencia es variable en la literatura debido a la extensa y diversa clínica neurológica que pueden presentar los pacientes, la heterogeneidad de los estudios, las definiciones no homogéneas y la dificultad existente en atribuir estos síntomas al propio LES o a otras causas^(3,4). Se han desarrollado diferentes modelos con el objetivo de diferenciar las verdaderas manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al LES; destaca uno desarrollado por Bortoluzzi *et al.* en 2014 que incluye criterios de actividad del lupus, técnicas de imagen y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)⁽⁵⁾. No obstante, la evaluación clínica del profesional, la valoración de la actividad extraneurológica y, sobre todo, la exclusión de otras entidades (infecciones, metabólicas, efectos adversos del tratamiento...) siguen constituyendo la base del diagnóstico del lupus neuropsiquiátrico.

2.2. Patogenia

Aunque los mecanismos patogénicos no son del todo conocidos, se postulan el daño neuronal asociado a autoanticuerpos, la producción local de mediadores inflamatorios y la afectación microvascular como factores que contribuyen de forma directa o indirecta a la alteración de la barrera hematoencefálica y al desarrollo de las manifestaciones neurológicas del LES⁽⁶⁾. A grandes rasgos, estos mecanismos pueden dividirse en: de origen trombótico (en general, relacionado con síntomas focales) e inflamatorio (relacionado con manifestaciones difusas)⁽⁷⁾. Los únicos autoanticuerpos cuya patogenicidad ha sido asociada de forma robusta en los pacientes con LES (tanto con fenómenos trombóticos como con otras manifestaciones inflamatorias que veremos más adelante) han sido los anticuerpos antifosfolípidicos⁽⁸⁾. Otros estudios apuntan a la relación entre los anticuerpos contra el subtipo NR-2 del receptor contra el glutamato (NMDA-R) y la afectación de SNC difusa, así como la relación entre anticuerpos

frente a la proteína P ribosómica y la psicosis/clínica del SNC, aunque su relación es más controvertida, no han sido validados en cohortes grandes y su valor diagnóstico o utilidad en práctica clínica son limitados, por lo que no se recomienda de forma generalizada^(3,6).

2.3. Clínica y diagnóstico

La mayoría de los casos de lupus neuropsiquiátrico afectan al SNC y solo en torno a un 8% de los pacientes presentan afectación del SNP. Las diferentes manifestaciones neurológicas (recogidas en los criterios diagnósticos de 1997) y su prevalencia pueden verse en la **Tabla 1**. La actividad del LES y el daño de la enfermedad aumentan el riesgo de enfermedad cerebrovascular, crisis epilépticas, deterioro cognitivo, síndrome confusional y psicosis. El antecedente de un cuadro previo de neurolupus incrementa el riesgo de padecer un nuevo evento de este tipo^(3,6,7,9). La enfermedad cerebrovascular es muy frecuente y el LES es un factor de riesgo independiente de ictus, sobre todo en menores de 40 años y al inicio de la enfermedad⁽¹⁰⁾. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos aumenta el riesgo de ictus, crisis epilépticas, mielopatía, deterioro cognitivo y corea en los pacientes con LES⁽¹¹⁾. El diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple (EM) se muestra en la **Tabla 2**⁽¹²⁾.

La evaluación diagnóstica de un paciente con LES y clínica neuropsiquiátrica debe excluir causas no relacionadas con el lupus (infecciones oportunistas o no en pacientes con tratamientos inmunosupresores, efectos adversos de fármacos, alteraciones metabólicas...). La anamnesis y la exploración física sistémica deben complementarse con un estudio analítico de sangre completo y básico de orina. En el estudio de inmunidad, los anticuerpos antinucleares son muy sensibles pero poco específicos para LES, mientras que los anticuerpos anti-ADN de doble cadena y los anti-Sm son muy específicos de LES (pero estos últimos solo son positivos en un 30%). Niveles bajos de complemento, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y una prueba de Coombs directa positiva ayudan al diagnóstico del LES⁽¹³⁾.

Síndrome	Prevalencia	Características
Sistema nervioso central	13-21%	
Cefalea	58%	Inespecífica, no patrón característico
Deterioro cognitivo	14-95%	Mayoría deterioro cognitivo leve; solo 3-5% grave
Síndrome confusional agudo	15-90%	Más frecuente que en la población general
Crisis epilépticas	15%	Más frecuentes en pacientes jóvenes, episodios aislados y pronto en la evolución de la enfermedad
Enfermedad cerebrovascular	5,6% (3-20%)	Muy frecuente (ictus isquémico y AIT) El LES y los anticuerpos antifosfolípidicos son factores de riesgo independientes de ictus
Mielitis transversa	1-2%	Asociada al LES (mayor actividad de enfermedad, presencia de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y de anticuerpos antifosfolípidicos) o como presentación solapada de otras entidades autoinmunes (TENMO con anticuerpos antiacuporina-4)
Meningitis aséptica Neuritis óptica Trastornos del movimiento (corea) Otros*: trombosis venosa cerebral, síndrome de encefalopatía posterior reversible, hipertensión intracraneal idiopática...	< 1% < 1% 1-4% < 1%	Muy infrecuentes
Sistema nervioso periférico	1,5-14% (4%)	Descartar otras etiologías (carencial, diabetes mellitus, tóxicos...)
Polineuropatías (axonal > fibra fina > desmielinizante)	3,9%	
Otras (mono/multineuropatías, neuropatía craneal, miastenia gravis...)	< 1%	
Manifestaciones psiquiátricas (ansiedad, depresión, psicosis)	25-37%	Dificultad en diferenciar los cuadros primarios de otras etiologías (por ejemplo, secundario a corticoides, muy frecuente)

AIT: accidente isquémico transitorio; LES: lupus eritematoso sistémico; TENMO: trastorno del espectro de la neuromielitis óptica
* entidades no incluidas en los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (1997)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del lupus neuropsiquiátrico.

En la resonancia magnética (RM) cerebral, el 40-80% de las alteraciones en pacientes con neurolupus son inespecíficas (pequeñas lesiones en la sustancia blanca periventricular y juxtacortical). La atrofia cortical, la dilatación ventricular, hiperintensidades difusas de la sustancia blanca o infartos cerebrales son variables según la clínica de los pacientes. El LCR puede presentar leve pleocitosis, hiperproteinorraquia e hipogluorraquia, pero estas características no son suficientes en la mayoría de los casos para atribuir o descartar que un cuadro clínico esté asociado al LES, sino que sobre todo son útiles para descartar otras posibles causas (infecciones)^(8,10,13). En pacientes con cuadros neurovasculares, será preciso completar el estudio con imagen vascular y estudio cardiaco en función de la sospecha. La ampliación de estudios de RM medular, electroencefalograma, electromiografía, potenciales evocados o técnicas de medicina nuclear se realizará según la orientación clínica de cada caso⁽⁷⁾.



	Epidemiología	Datos clínicos	Datos analíticos/Otras pruebas complementarias	Datos radiológicos (RM cerebral)
Enfermedad desmielinizante asociada al LES	Raro. Puede ser el primer síntoma hasta en un 40% de los casos. Suele aparecer en mujeres jóvenes. Pueden solaparse LES y EM	Síntomas sistémicos (difícil de diferenciar de la EM si solo hay clínica neurológica)	ANA séricos positivos No BOC de tipo II (pueden estar presentes en el tipo IV)	No lesiones típicas de EM (no dedos de Dawson, no agujeros negros en T1, no BOC de tipo II)
Enfermedad desmielinizante asociada al SAF	Infrecuente. Reto diagnóstico (EM-like asociada a SAF vs. cuadros solapados)	Eventos trombóticos o morbilidad obstétrica asociada	Anticuerpos antifosfolipídicos (AF) positivos En pacientes con EM frecuencia 2-88% de anticuerpos AF positivos (posible reactividad cruzada autoinmune; no papel patogénico determinado)	Lesiones con forma y tamaño mantenido en la evolución, subcortical (no periventricular), no forma ovoidea típica de la EM, no predilección por cuerpo calloso, menos frecuencia atrofia cerebral
Neurosarcoidosis	Puede ser la primera manifestación de la sarcoidosis en el 50% de los pacientes con neurosarcoidosis	Síntomas sistémicos Evolución no típica	Demostración de granulomas en biopsia. No BOC de tipo II (sí tipo IV) Datos de apoyo: ECA, elevación de marcadores inflamatorios sistémicos	Realce meníngeo y de nervios craneales. Lesiones hiperintensas en sustancia blanca a veces indistinguibles de la EM (pero más pequeñas, no dedos de Dawson, <i>outside in sign</i>), lesiones medulares con realce nodular/signo del tridente
Síndrome de Sjögren	Raro (1-5% de los pacientes con cuadros de afectación focal o multifocal del SNC), pero puede ser la clínica inicial de la enfermedad	Síndrome seco, afectación de sistema nervioso periférico asociada	El LCR puede presentar BOC pero en escasa cuantía (1-2 bandas). Anticuerpos antiRo/antiLa	Hiperintensidades subcorticales y periventriculares más pequeñas. Rara afectación cortical o de ganglios basales. Más parecidas a lesiones isquémicas vasculares de pequeño vaso

ANA: anticuerpos antinucleares; BOC: bandas oligoclonales; ECA: enzima convertidora de angiotensina; LCR: líquido cefalorraquídeo; LES: lupus eritematoso sistémico; RM: resonancia magnética; SAF: síndrome antifosfolipídico; SNC: sistema nervioso central

Tabla 2. Características diferenciales entre patologías autoinmunes sistémicas con afectación de sistema nervioso central frente a la esclerosis múltiple (EM).

2.4. Tratamiento y pronóstico

La estrategia terapéutica óptima en los pacientes con LES neuropsiquiátrico sigue siendo difícil de establecer por la escasez de ensayos clínicos aleatorizados, la falta de biomarcadores fiables de la actividad de la enfermedad y la ausencia de definición de marcadores pronósticos. La aproximación de tratamiento se basa fundamentalmente en la opinión de expertos y no existe un único tratamiento global para los pacientes con neurolupus, sino que cada síndrome neuropsiquiátrico tiene un manejo terapéutico específico, que debe individualizarse y guiarse en función del tipo de manifestación (trombótica o inflamatoria) y su gravedad⁽⁸⁾. Es primordial la evaluación diagnóstica y terapéutica conjunta del paciente por parte de un equipo multidisciplinario. El algoritmo terapéutico propuesto por Magro-Checa *et al.*⁽¹⁴⁾ que resume de forma sintética la mejor evidencia en el tratamiento del neurolupus se muestra en la **Figura 1**.

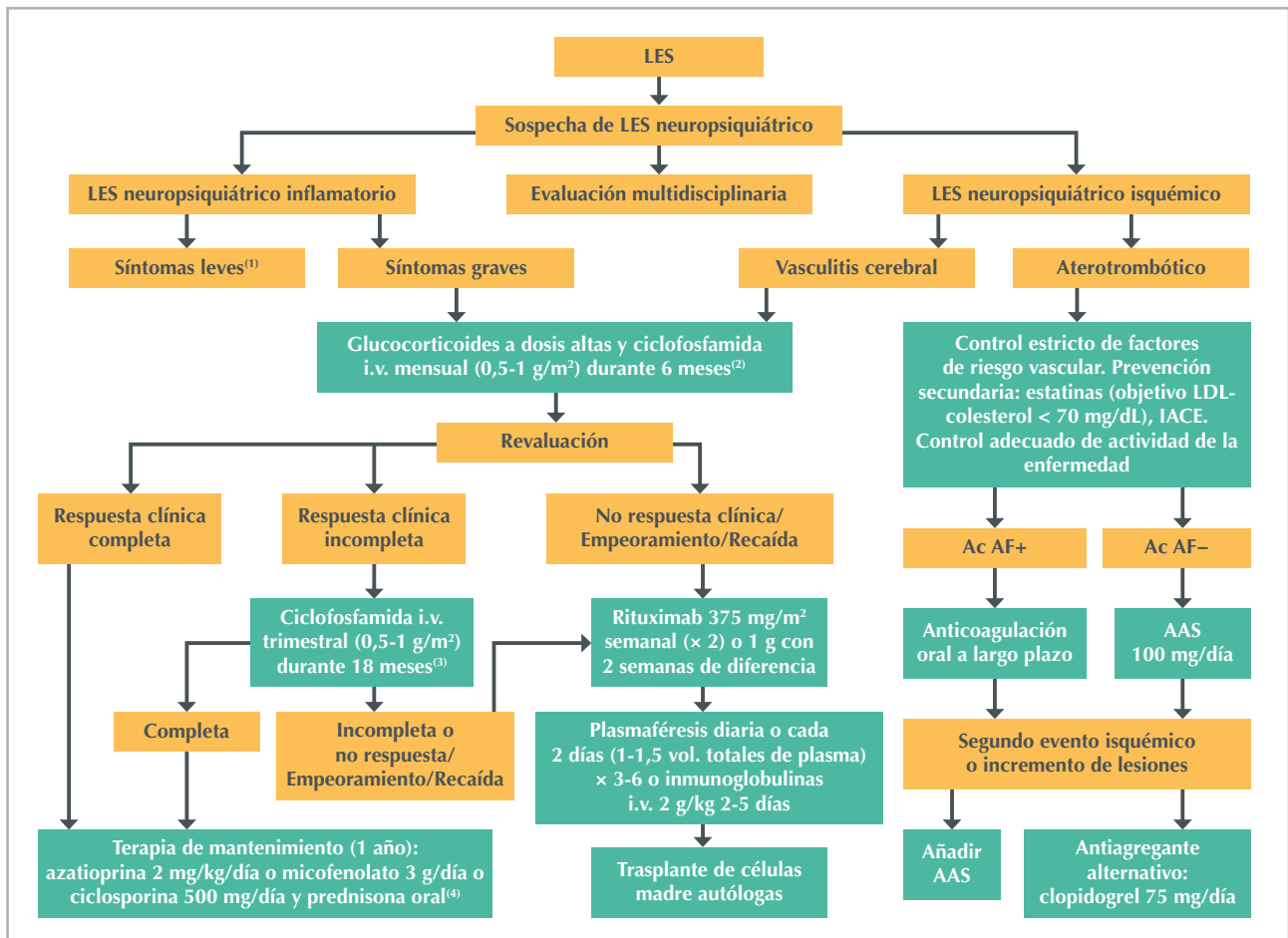


Figura 1. Algoritmo terapéutico en el lupus neuropsiquiátrico propuesto por Magro-Checa et al.⁽¹⁴⁾. Una combinación de tratamiento inmunosupresor y estrategias de prevención secundaria/anticoagulación pueden ser utilizados en el mismo paciente cuando se sospechen mecanismos patogénicos tanto isquémicos como inflamatorios. 1) En pacientes con síntomas leves, el tratamiento sintomático puede ser suficiente o podrían considerarse glucocorticoides < 0,5 mg/kg/día ± azatioprina 2 mg/kg/día y reevaluar los síntomas en 3-6 meses; 2) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) neuropsiquiátrico grave, los pulsos de metilprednisolona 1 g intravenosa (i.v.) × 3 días pueden estar indicados; 3) prednisona en dosis decreciente; 4) prednisona 7,5 mg/día cuando sea posible. Azatioprina u otros inmunosupresores como micofenolato en función de la experiencia del clínico y/o la afectación concomitante de otros órganos. AAS: ácido acetilsalicílico; Ac AF: anticuerpos antifosfolipídicos; IACE: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; LDL: lipoproteínas de baja densidad; vol.: volúmenes.



Es importante identificar posibles desencadenantes o agravantes clínicos y tratarlos (infecciones, descompensaciones metabólicas...). En pacientes con cuadros de LES neuropsiquiátrico leve puede ser suficiente el tratamiento sintomático, evitando siempre que sea posible la utilización de corticoides de forma crónica por la elevada tasa de efectos adversos y complicaciones asociadas. En pacientes con cuadros graves con sospecha de origen inflamatorio (crisis epilépticas generalizadas/refractarias, deterioro cognitivo grave, meningitis aséptica, psicosis grave), las dosis altas de glucocorticoides y la ciclofosfamida intravenosa siguen siendo la piedra angular del tratamiento. Otros tratamientos inmunosupresores como rituximab, la plasmaféresis o las inmunoglobulinas intravenosas pueden usarse en casos refractarios. En casos graves con respuesta clínica adecuada suele mantenerse al menos un año de tratamiento con diferentes fármacos inmunosupresores/ahorradores de corticoides $\pm$ dosis bajas de corticoides orales.

En pacientes con cuadros de origen isquémico o trombótico (ictus o ataque isquémico transitorio), es fundamental por un lado el control estricto de los factores de riesgo vascular, con estrategias de prevención secundaria similares a las que se llevarían a cabo en la población general. Por otro lado, es imprescindible conocer la presencia o no de anticuerpos antifosfolipídicos. En los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos, el tratamiento anticoagulante oral a largo plazo es la terapia de elección. En aquellos con cuadros clínicos vasculares o presencia de lesiones hiperintensas en la sustancia blanca pero anticuerpos antifosfolipídicos negativos, ha de considerarse la antiagregación simple con ácido acetilsalicílico. En caso de nuevos eventos vasculares o incremento de las lesiones descritas, se plantean como opciones la sustitución por otro antiagregante o el inicio de la anticoagulación, especialmente en individuos jóvenes^(9,14,15).

3. Síndrome antifosfolipídico

3.1. Definición y epidemiología

El síndrome antifosfolipídico (SAF) es un trastorno inmunomediado definido por la presencia de eventos trombóticos arteriales o venosos y morbilidad obstétrica asociados con la presencia persistente de anticuerpos antifosfolipídicos. Los anticuerpos antifosfolipídicos están presentes en el 1-5% de la población general, pero solo una pequeña proporción de estos individuos desarrolla SAF. La prevalencia de SAF es de 40-50/100.000 habitantes, con una incidencia de 5 casos por 100.000 habitantes al año. El SAF es una “causa mayor” de trombosis, suponiendo un 20% de las trombosis venosas profundas, un 20% de los ictus en pacientes jóvenes (< 50 años) y hasta un 20% de las pérdidas fetales recurrentes en mujeres⁽¹⁶⁾.

3.2. Patogenia

El SAF se divide clásicamente en dos grupos: el que ocurre de forma aislada (SAF primario) y el que lo hace asociado a otra enfermedad autoinmune sistémica (SAF secundario), suponiendo este último un 50% de los casos totales de SAF y relacionado fundamentalmente con el LES⁽¹⁶⁾. Los anticuerpos antifosfolipídicos estudiados clásicamente e incluidos en los criterios diagnósticos⁽¹⁷⁾ incluyen el anticoagulante lúpico, la anticardiolipina y la anti-beta-2-glicoproteína. No obstante, se conocen actualmente más de 30 tipos diferentes de anticuerpos antifosfolipídicos que contribuyen a los distintos mecanismos patogénicos del SAF. Estos anticuerpos están dirigidos contra proteínas de unión a fosfolípidos que actúan en procesos de hemostasia, produciendo la tendencia protrombótica característica de esta entidad a través de la activación de la cascada de la coagulación, la agregación plaquetaria, la alteración de la fibrinólisis o la activación endotelial.

Se han relacionado otros cuadros clínicos neurológicos no vasculares con el SAF y se han ido describiendo en los últimos años otros potenciales mecanismos vasculares inmunomediados, inflamatorios y de daño neuronal directo, con posible influencia en la alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, desencadenando activación del complemento y adhesión celular que resulta en neurotoxicidad mediada probablemente por citocinas y anticuerpos⁽¹⁸⁾.

3.3. Clínica y diagnóstico

El diagnóstico del SAF se hace en función de los criterios diagnósticos del consenso internacional de 2006, que precisa unos criterios clínicos y la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos de forma persistente, al menos en 2 determinaciones separadas 12 semanas, y que puede verse en la **Tabla 3**⁽¹⁷⁾.

La enfermedad cerebrovascular (en forma de ictus isquémico o accidente isquémico transitorio –AIT–) es la manifestación neurológica más frecuente en pacientes con SAF (siendo el SAF un factor de riesgo independiente para ambas entidades) y es también la forma de afectación más frecuente de las trombosis arteriales en estos pacientes. En la cohorte Euro-Phospholipid⁽¹⁹⁾, de 1.000 pacientes con SAF, se describe una prevalencia de ictus del 20% y de AIT del 11%. La presencia de anticuerpos antifosfolípidicos incrementa por 5 el riesgo de ictus, sobre todo en pacientes jóvenes; los pacientes con ictus y anticuerpos antifosfolípidicos tienen una menor edad media. En pacientes más mayores, es preciso descartar otros factores de riesgo vascular asociados al ictus, aunque los anticuerpos antifosfolípidicos sean positivos. El mecanismo patogénico es similar al planteado en el LES.

La trombosis venosa cerebral es una complicación rara en los pacientes con SAF (0,7%), pero es una causa a tener en cuenta en pacientes no diagnosticados de SAF con trombosis venosa cerebral y etiología no concluyente (supone el 5,9% de todos ellos). Otros eventos cerebrovasculares aún más infrecuentes incluyen, por ejemplo, el síndrome de Sneddon (vasculopatía trombótica no inflamatoria lentamente progresiva asociada a *livedo reticularis* difusa e isquemia cerebral). Estos y otros cuadros clínicos no vasculares que pueden suceder en el contexto del SAF aparecen resumidos en la **Tabla 4**⁽¹⁷⁾.



Criterios clínicos (≥ 1 de los siguientes)

Trombosis vascular	≥ 1 episodio de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso en cualquier órgano o tejido
Morbilidad obstétrica	≥ 1 fallecimiento inexplicable de un feto morfológicamente normal a partir de la semana 10 de gestación (incluida)
	≥ 1 nacimiento prematuro de un neonato normal antes de la semana 37 de gestación debido a insuficiencia placentaria (eclampsia o preeclampsia grave)
	≥ 3 abortos consecutivos inexplicables antes de la semana 10 de gestación

Criterios de laboratorio (≥ 1 de los siguientes)

Anticoagulante lúpico en plasma, en ≥ 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas (detectado de acuerdo con la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)
Anticuerpo anticardiolipina (IgG o IgM) en suero o plasma y en títulos medios o altos en ≥ 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas (medido por ELISA estandarizado)
Anticuerpo anti-beta-2-glicoproteína-I (IgG o IgM) en suero o plasma y en títulos altos en ≥ 2 ocasiones separadas al menos 12 semanas (medido por ELISA estandarizado)

Tabla 3. Criterios diagnósticos revisados del síndrome antifosfolipídico⁽¹⁷⁾.

Sistema nervioso central	
Enfermedad cerebrovascular	Ictus isquémico y ataque isquémico transitorio
	Trombosis venosa cerebral
	Otros: • Síndrome de Sneddon • Síndrome de vasoconstricción cerebral reversible • Síndromes oculares (trombosis arterial/venosa retiniana en jóvenes)
Trastornos inflamatorios del sistema nervioso central	Imitadores de esclerosis múltiple (EM-like)
	Trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO)
	Mielopatía transversa/Mielitis
Epilepsia/Crisis epilépticas	
Manifestaciones cognitivas y neuropsiquiátricas	Demencia multiinfarto, cuadros psiquiátricos
Cefalea	Sin datos específicos
Trastornos del movimiento	Corea
Sistema nervioso periférico	Neuropatía periférica, síndrome de Guillain-Barré

Tabla 4. Manifestaciones neurológicas del síndrome antifosfolipídico.

3.4. Tratamiento y pronóstico

Además de las manifestaciones clínicas, en el pronóstico de los pacientes con SAF influye el tipo de anticuerpos antifosfolipídicos, sus títulos y su persistencia a lo largo del tiempo. Igual que sucede en el LES, existen pocos ensayos clínicos en el manejo de los pacientes con SAF. El esquema terapéutico de los pacientes con SAF puede verse en la **Figura 2**. La base del tratamiento en aquellos pacientes que han tenido eventos trombóticos es la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK). En pacientes con cuadros trombóticos recurrentes o alto riesgo trombótico puede plantearse añadir antiagregación a dosis bajas. En las pacientes con SAF y morbilidad obstétrica se indica anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica y antiagregación a dosis bajas.

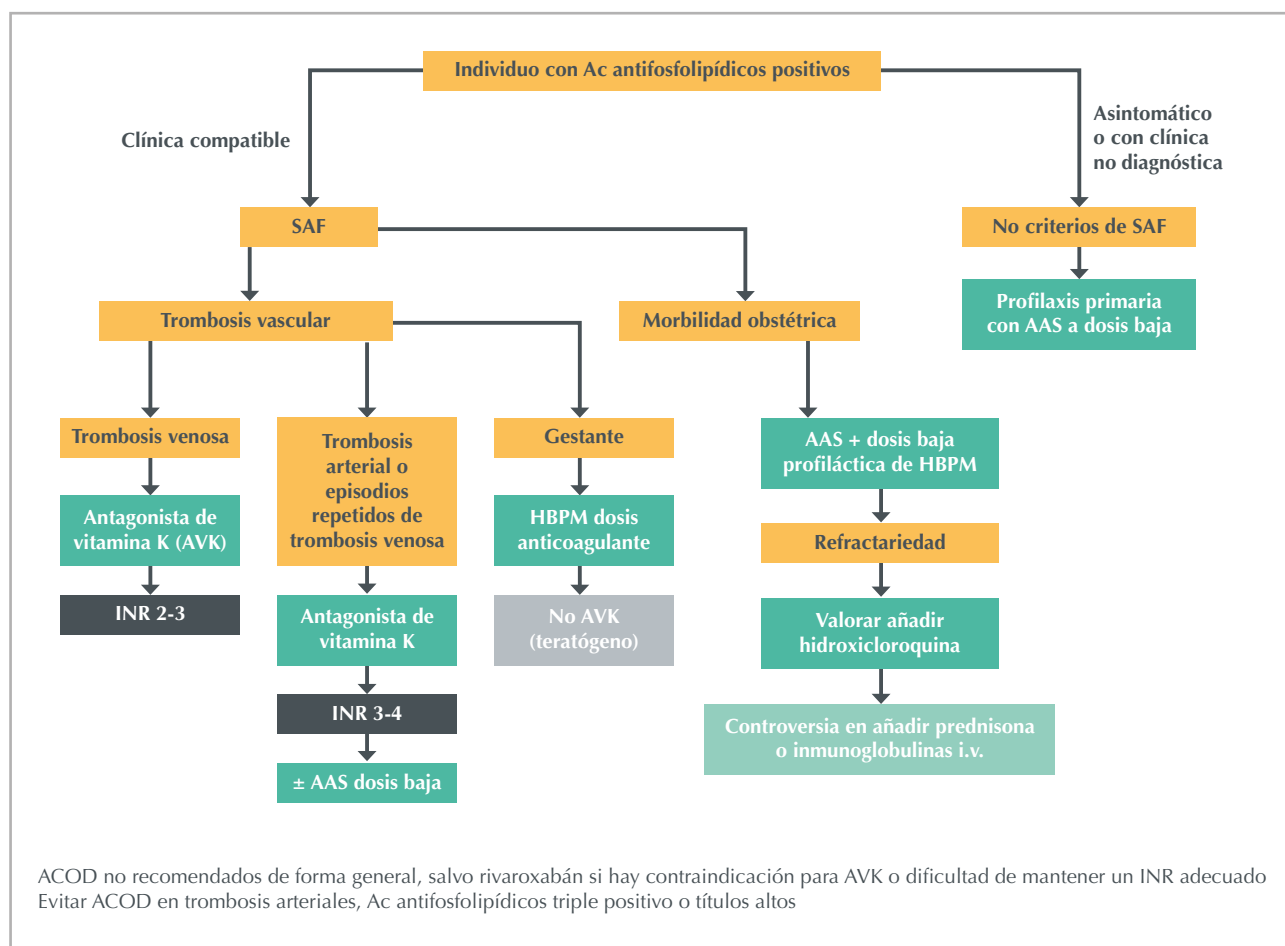


Figura 2. Esquema terapéutico en el síndrome antifosfolípídico (SAF). AAS: ácido acetilsalicílico; Ac: anticuerpos; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular; INR: international normalized ratio (estandarización de cambios del tiempo de protrombina); i.v.: intravenoso.

La utilización de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en los ensayos clínicos no ha alcanzado los objetivos de efectividad y seguridad planteados, y solo se indicaría la utilización de rivaroxabán en pacientes con contraindicación para el uso de AVK o con dificultad para mantener un rango adecuado de INR. Debe evitarse en pacientes con alto riesgo trombótico. En individuos con presencia de anticuerpos antifosfolípídicos sin clínica asociada (no SAF) se recomienda profilaxis primaria con ácido acetilsalicílico^(16,17).

4. Sarcoidosis

4.1. Definición y epidemiología

La sarcoidosis es una enfermedad autoinmune granulomatosa sistémica de etiología desconocida que puede afectar a cualquier tejido u órgano, siendo la afectación más frecuente los infiltrados pulmonares, adenopatías hiliares bilaterales, adenopatías periféricas, lesiones cutáneas y oculares. Afecta a adultos jóvenes con predominio en mujeres y tiene una prevalencia variable (en función del sexo, la distribución geográfica y la raza), con una mayor frecuencia de enfermedad descrita en escandinavos y afroamericanos. La afectación extrapulmonar es frecuente y existe compromiso del sistema nervioso en torno al 10% de los casos. Es raro que la neurosarcoidosis aparezca de forma aislada y la mayor parte de los pacientes presenta síntomas sistémicos coexistentes. Sin embargo, en aproximadamente el 50% de los pacientes con neurosarcoidosis, los síntomas neurológicos son la primera manifestación que lleva al diagnóstico de la enfermedad^(20,21).

4.2. Patogenia

Se caracteriza por la infiltración de agrupaciones de granulomas no caseificantes compuestos de células gigantes multinucleadas (predominio de linfocitos T CD4), mastocitos, células plasmáticas y células epiteliales. La afectación neurológica se explica por la infiltración encefalomeníngea de estos granulomas, con predilección por las meninges basales, donde puede causar inflamación con engrosamiento nodular^(7,22).

4.3. Clínica y diagnóstico

El 70% de los pacientes con neurosarcoidosis tiene una afectación leve y un 30% presenta una forma grave de inflamación del SNC. Cualquier parte del sistema nervioso puede verse comprometida. Lo más frecuente son las neuropatías craneales (55%), dentro de las cuales el nervio facial es con mucha diferencia el más afectado. La afectación del parénquima cerebral (20-45%) puede producirse en forma de meningoencefalitis con afectación de las leptomeninges (12-40% de los pacientes) o como una vasculitis con isquemia cerebral (muy raro). La médula espinal se afecta en el 18-26,5% de los casos. La afectación de nervio periférico, músculo o hipófisis es mucho menos frecuente⁽²⁰⁾. La variedad de la presentación clínica posible se muestra en la **Tabla 5**.



Comunes	
Neuropatías craneales 55%	Nervio facial (VII) 24% > nervio óptico (II) 21% > resto Parálisis facial unilateral (bilateral hasta el 30%), más como forma de inicio de la enfermedad. La neuropatía óptica puede seguir un curso similar a una neuritis óptica desmielinizante (menos dolor y nadir de agudeza visual algo menor). En resonancia magnética (RM): realce de contraste de los nervios afectados
Meninges 12-40%	Paquimeninges: lesiones con efecto masa y focalidad neurológica. Frecuentes crisis epilépticas y cefalea Leptomeninges: meningoencefalitis invasiva y destructiva, cuadro grave de encefalopatía y disfunción neurológica (afectación troncoencefálica, hidrocefalia...). Más discapacidad que paquimeningitis
Parénquima cerebral 20-45%	Masas aisladas o múltiples nódulos: focalidad, crisis epilépticas o incremento de la presión intracraneal Diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple (EM)
Poco comunes	
Médula espinal 18-26,5%	Cervical > torácica > cono medular. Mielitis subaguda o mielopatía progresiva. Secuelas/Discapacidad frecuente
Hipófisis 13,7%	Hipogonadismo es lo más frecuente, con alteración de hipófisis en RM. Suele requerir tratamiento sustitutivo permanente
Sistema nervioso periférico 10,3-17%	Polineuropatía axonal crónica sensitiva/motora lo más frecuente. Otras (síndrome de Guillain-Barré, neuropatía de fibra fina...) mucho más raras
Neurovascular 2,6%	Infiltración de vasos sanguíneos por granulomas (no tanto vasculitis), pero con rara repercusión clínica (en forma de isquemia en la mayor parte de los casos descritos)

Tabla 5. Manifestaciones neurológicas en la sarcoidosis.

La RM cerebral suele mostrar realce de contraste, que a veces puede ser la única alteración encontrada en las zonas afectadas (nervios craneales, meninges) y en ocasiones se acompaña de inflamación del córtex y la sustancia blanca subyacente con posibles lesiones con efecto masa parenquimatosa. La afectación medular en la RM medular se visualiza en forma de lesiones inflamatorias únicas o parcheadas/nodulares con realce subpial posterior (“signo del tridente”).

Las características diferenciales entre la neurosarcoidosis y la EM se muestran en la **Tabla 2**.

Se han estudiado muchos biomarcadores en suero y LCR, pero ninguno de ellos diagnóstico. El LCR de los pacientes con neurosarcoidosis muestra datos inflamatorios con aumento de la ratio CD4/CD8. Desde el punto de vista analítico, existe aumento de la enzima convertora de angiotensina (ECA) sérica en el 23,5% de los pacientes con sarcoidosis, pero es raro

que aparezca de forma aislada en neurosarcoidosis y no supone un biomarcador en el LCR (aumenta en cualquier proceso inflamatorio o infeccioso en el que exista proteinorraquia). Muchos pacientes presentan elevación del calcio sérico o de la velocidad de sedimentación globular⁽²¹⁾.

El diagnóstico diferencial es complejo e incluye procesos neoplásicos, infecciosos e inflamatorios (otras entidades granulomatosas/linfocíticas), lo que dificulta la existencia de unos criterios diagnósticos específicos y fiables. El diagnóstico de confirmación último se basa en la demostración de la presencia de los granulomas no caseificantes descritos en la biopsia. Además de la escasa realización de dicha prueba en el SNC por la comorbilidad que conlleva, la presencia de granulomas en el SNC no puede descartar por completo otras entidades granulomatosas que no sean la neurosarcoidosis. El desarrollo de marcadores bioquímicos y genéticos ayudará en un futuro próximo a perfilar el diagnóstico de estos pacientes^(20,21).

4.4. Tratamiento y pronóstico

La neurosarcoidosis es tratable y su manejo de forma adecuada y precoz puede evitar el acúmulo de daño y secuelas neurológicas graves en los pacientes. Los corticoides son la base del tratamiento de todas las enfermedades granulomatosas, siendo la inflamación muy respondedora a los corticoides, pero con frecuentes recaídas si el tratamiento se reduce de forma rápida. Los tratamientos inmunosupresores son esenciales tanto como ahorradores de corticoides como modificadores de la enfermedad (los corticoides reducen la inflamación y la inmunosupresión previene que reaparezca). El inmunosupresor más utilizado en neurosarcoidosis es metotrexato, aunque se ha descrito una buena evolución con micofenolato de mofetilo o azatioprina. En casos refractarios o con afectación neurológica grave desde el inicio está indicado el uso de terapias biológicas (anti-TNF-alfa, como infliximab)⁽²⁰⁻²²⁾.

En la **Figura 3** se muestra una propuesta de algoritmo terapéutico en función de la afectación clínica y la evolución⁽²¹⁾.

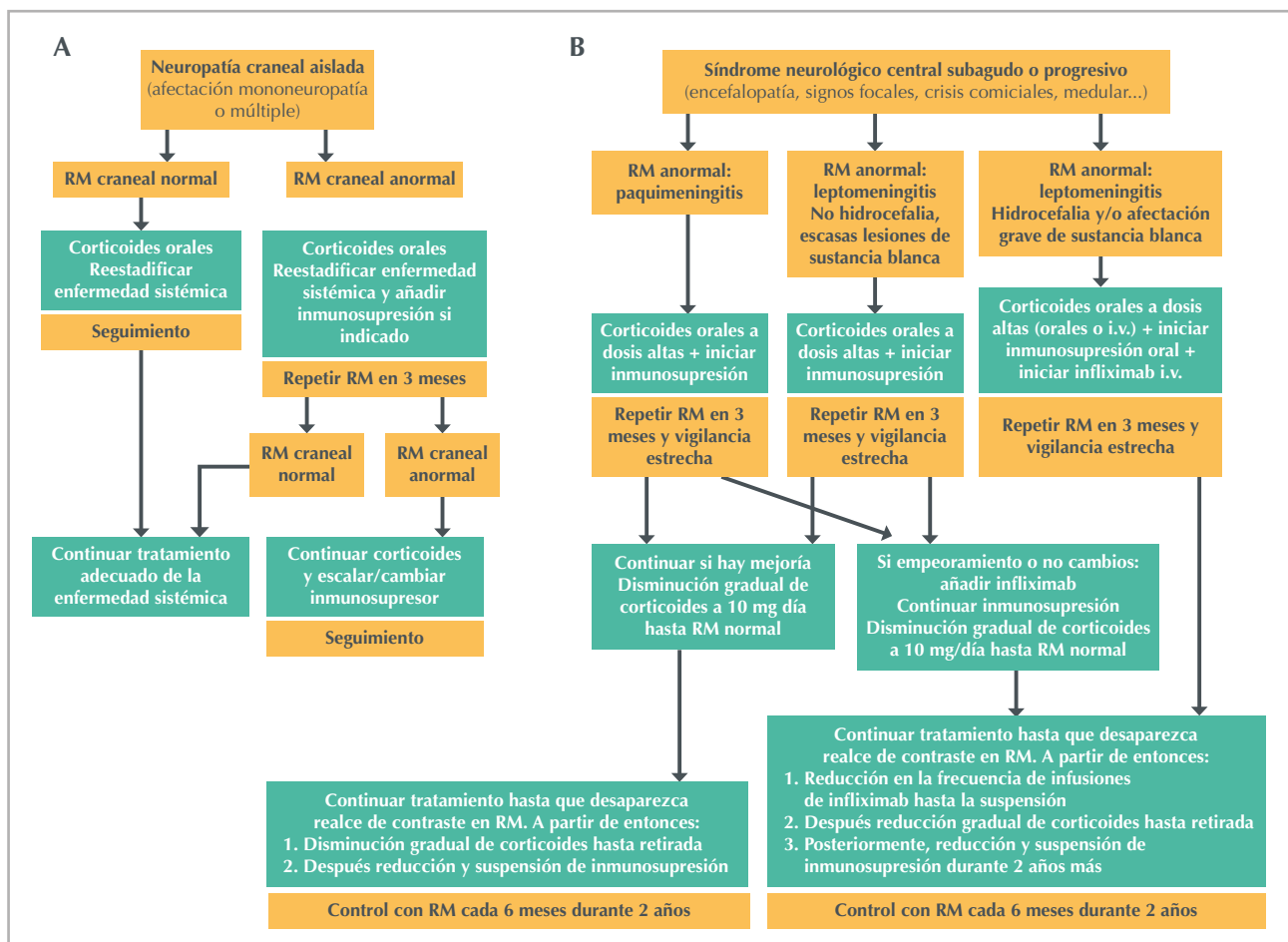


Figura 3. Esquema terapéutico en la neurosarcoidosis propuesto por D. P. Kidd⁽²¹⁾. A: neuropatía craneal; B: afectación del cerebro y la médula por paquimeningitis y leptomeningitis. i.v.: intravenosos; RM: resonancia magnética.

5. Síndrome de Sjögren

5.1. Definición y epidemiología

El síndrome de Sjögren (SS) es una patología autoinmune crónica caracterizada por una disfunción de las glándulas exocrinas. Cursa con sequedad ocular (xeroftalmia) y de la mucosa oral (xerostomía) en todos los casos, asociada a sequedad de otras mucosas. Es frecuente la hipoacusia neurosensorial. Puede ser primario o secundario (asociado a otras enfermedades autoinmunes), y afecta sobre todo a mujeres (10:1), con diagnóstico entre los 50 y los 55 años. La afectación extraglandular del SS puede producir clínica en el sistema nervioso con una frecuencia descrita muy variable por ausencia de criterios homogéneos (0,3-48%, últimos estudios en torno al 20%)⁽²³⁾.

5.2. Patogenia

El SS se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas. En el neuro-Sjögren se presupone la existencia de una vasculitis inmunomediada de pequeño calibre en el sistema nervioso, lo que se ve apoyado por la activación del complemento y el aumento de la síntesis intratecal de IgG en estos pacientes⁽¹³⁾.

5.3. Clínica y diagnóstico

Existe afectación del SNP en el 5-20% de pacientes y en torno al 1-5% presenta compromiso del SNC. Puede ser la forma de inicio de la enfermedad. Los diferentes cuadros clínicos se presentan en la **Tabla 6**.



Sistema nervioso periférico (5-20%)

Neuropatías

- Neuropatía de fibra fina
- Neuropatía sensitiva atáxica (ganglionopatía sensitiva)
- Polineuropatía sensitivo-motora
- Mononeuropatía/Neuritis múltiple
- Neuropatía autonómica

Radiculopatía

Enfermedad muscular

Sistema nervioso central (1-5%)

Afectación cerebral focal/multifocal

Compromiso medular

Neuritis óptica

Deterioro cognitivo

Crisis epilépticas

Encefalitis

Meningitis aséptica

Manifestaciones psiquiátricas

Tabla 6. Manifestaciones neurológicas en el síndrome de Sjögren.

La afectación más frecuente del SNP es la neuropatía de fibra fina, con distribución longitud-dependiente o no, y asociada con menos síntomas extraglandulares que las neuropatías de fibra gruesa. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La se utilizan en el diagnóstico del SS y son muy específicos. Sin embargo, los pacientes con neuropatía de fibra fina son con más frecuencia seronegativos y su ausencia no excluye el diagnóstico con un cuadro clínico compatible. La neuropatía sensitiva atáxica asociada al SS es un cuadro raro pero de curso muy agresivo producido por infiltración de las raíces dorsales ganglionares. Es preciso hacer el diagnóstico diferencial con síndromes paraneoplásicos, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), quimioterapia o toxicidad por vitamina B6. Los estudios analíticos, la electromiografía (EMG)/electroneurografía (ENG) y en ocasiones la biopsia cutánea (en el caso de neuropatías de fibra fina) ayudarán a orientar el diagnóstico⁽²³⁾.

La afectación en el SNC es variada, desde formas asintomáticas con alteraciones en la RM a cuadros de afectación cerebral difusa. La RM y el estudio del LCR ayudan a orientar el diagnóstico. Cabe destacar la frecuente asociación entre el SS y los trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO). Más del 50% de los pacientes con SS y TENMO tienen anticuerpos antiacuoparina-4 positivos y entre un 11 y un 20% de los pacientes con TENMO con antiacuoparina-4 positivos tienen anticuerpos anti-Ro/anti-La positivos. Se postula que se trate de una coexistencia-solapamiento de ambas entidades. El diagnóstico diferencial con la EM se plasma en la **Tabla 2**^(7,23,24).

5.4. Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de los cuadros extraglandulares es similar al planteado en el LES o la artritis reumatoide (hidroxicloroquina, inmunosupresores orales clásicos...). En casos de afectación neurológica leve (neuropatía de fibra fina o síntomas psiquiátricos), el tratamiento sintomático será el de elección. Los cuadros graves (tanto del SNP como del SNC) se tratan con combinaciones de corticoides a dosis altas e inmunosupresores –ciclofosfamida (cada vez más relegada por su toxicidad), azatioprina, micofenolato de mofetilo–, o inmunoglobulinas intravenosas. En casos refractarios o muy graves puede utilizarse rituximab o recambio plasmático⁽²⁵⁾.

Conclusiones

- Las manifestaciones neurológicas de las enfermedades autoinmunes sistémicas suponen un reto diagnóstico. Los pacientes presentan cuadros clínicos con frecuencia raros y con un diagnóstico diferencial amplio, que pueden ser el debut de la enfermedad o aparecer en ausencia de actividad clínica, y que a menudo se solapan con otras entidades autoinmunes o efectos adversos de tratamientos.
- La historia clínica y la exploración física completas vertebran el estudio diagnóstico, que se apoya en el resto de las pruebas complementarias (fundamentalmente RM y análisis del LCR) para confirmar la sospecha clínica.
- De la orientación diagnóstica depende el correcto tratamiento y el pronóstico de estos pacientes, que tienen un incremento de la morbilidad o incluso de la mortalidad si la clínica neurológica es grave. Es por ello imprescindible un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario y la instauración de un tratamiento precoz que evite secuelas irreversibles.
- Faltan ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento de estas entidades. El abordaje terapéutico es complejo y debe individualizarse, basándose de forma general en el uso de corticoides, asociados a inmunosupresores o terapias biológicas en cuadros graves o refractarios.
- Algunos cuadros clínicos exigen un tratamiento específico (anticoagulación y/o antiagregación, estrategias preventivas de factores de riesgo vascular...) y es fundamental en todos los pacientes un tratamiento sintomático adecuado (rehabilitación, terapias físicas, manejo del dolor).

Referencias bibliográficas

1. Zirkzee EJ, Huizinga TW, Bollen EL, van Buchem MA, Middelkoop HA, van der Wee NJ, et al. Mortality in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Lupus*. 2014;23(1):31-8. [\[Pubmed\]](#)
2. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608. [\[Pubmed\]](#)
3. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vélchez-Oya F, Monfort J. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: a review. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102780. [\[Pubmed\]](#)
4. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Beart-van de Voorde LJJ, Middelkoop HA, van der Wee NJ, Huisman MV, et al. Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Oct 1;56(10):1676-83. [\[Pubmed\]](#)
5. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, Caniatti L, Conti F, DeVita S, et al.; Study Group on Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus of the Italian Society of Rheumatology. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):891-8. [\[Pubmed\]](#)
6. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):338-47. [\[Pubmed\]](#)
7. Pavlakis PP. Rheumatologic Disorders and the Nervous System. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Jun;26(3):591-610. [\[Pubmed\]](#)
8. Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, Silvagni E, Borrelli M, Donelli F, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:41-72. [\[Pubmed\]](#)
9. 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 Dec;69(12):2074-82. [\[Pubmed\]](#)
10. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, Hughes GR. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003 May;30(5):985-92. [\[Pubmed\]](#)
11. Piga M, Chessa E, Peltz MT, Floris A, Mathieu A, Cauli A. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun Rev*. 2017 Mar;16(3):244-52. [\[Pubmed\]](#)
12. Triplett JD, Buzzard KA, Lubomski M, Riminton DS, Barnett MH, Welgampola MS, et al. Immune-mediated conditions affecting the brain, eye and ear (BEE syndromes). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Aug;90(8):882-94. [\[Pubmed\]](#)

13. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs*. 2016 Mar;76(4):459-83. [\[Pubmed\]](#)
14. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Review: Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current Status and Future Directions. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan;71(1):33-42. [\[Pubmed\]](#)
15. Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome - an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Jun 14;21(8):41. [\[Pubmed\]](#)
16. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306. [\[Pubmed\]](#)
17. Trysberg E, Nylen K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with central nervous system involvement. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2881-7. [\[Pubmed\]](#)
18. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus*. 2009 Sep;18(10):889-93. [\[Pubmed\]](#)
19. Filippidou N, Krashias G, Christodoulou C, Pantzaris M, Lambrianides A. Mechanisms of activation induced by antiphospholipid antibodies in multiple sclerosis: Potential biomarkers of disease? *J Immunol Methods*. 2019 Nov;474:112663. [\[Pubmed\]](#)
20. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766. [\[Pubmed\]](#)
21. Kidd DP. Neurosarcoidosis: clinical manifestations, investigation and treatment. *Pract Neurol*. 2020 May;20(3):199-212. [\[Pubmed\]](#)
22. Segal BM. Neurosarcoidosis: diagnostic approaches and therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2013 Jun;26(3):307-13. [\[Pubmed\]](#)
23. McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2017 Dec;3(4):275-88. [\[Pubmed\]](#)
24. Ramírez M, Ramos-Casals M, Graus F. [Central nervous system involvement in primary Sjögren syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2009 Sep 12;133(9):349-59. [\[Pubmed\]](#)
25. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):517-27. [\[Pubmed\]](#)

Caso clínico

Motivo de consulta

Se trata de una mujer de 42 años con cefalea de un año de evolución, de perfil tensional, sin datos de alarma por anamnesis. En la historia clínica dirigida describe, del mismo tiempo de evolución, percepción de debilidad en el miembro inferior izquierdo y episodios fluctuantes de parestesias en ambas manos, sin asociar síntomas sensitivos a otros niveles ni Lhermite referido. No presenta otra clínica neurológica asociada. Refiere un cuadro de 2 años de evolución de febrícula vespertina sin semiología infecciosa asociada, astenia, artralgias esporádicas, xeroftalmia y xerostomía.

Antecedentes personales y familiares

Presenta antecedentes personales de queratoconjuntivitis y Raynaud en las manos en la infancia. Tiene antecedentes familiares de síndrome antifosfolípido en su madre y su hermano (eventos trombóticos de repetición con anticuerpos antifosfolípidos positivos).

Exploración física

- General: adenopatías cervicales. El resto sin hallazgos de interés.
- Neurológica: funciones superiores sin alteraciones. Lenguaje fluido y coherente sin alteraciones. No presenta disartria, rigidez nuchal ni signos de irritación meníngea. Agudeza visual de 0,6 en el ojo izquierdo, con un fondo de ojo sin edema de papila ni otras alteraciones; no muestra defectos campimétricos. El resto de los nervios craneales no presenta alteraciones. Paresia proximal leve del miembro inferior izquierdo (4/5) con hiperreflexia de predominio izquierdo, sin clonus y con reflejo cutaneoplantar flexor bilateral. Hipoestesia tactoalgésica e hipopalestesia moderada en el miembro inferior izquierdo. No muestra dismetrías en las extremidades. Romberg positivo. Marcha dinámica normal, sin aumento de base. Tándem muy dificultoso. No presenta afectación de los esfínteres.

Exploraciones complementarias

- Analítica de sangre: hemograma y bioquímica sin alteraciones. Coagulación sin alteraciones (incluyendo estudio de hipercoagulabilidad con anticuerpos antifosfolipídicos negativos). Proteinograma bien. Marcadores tumorales negativos.
 - Inmunidad: complemento e inmunoglobulinas sin alteraciones. Crioglobulinas negativas.
 - Autoinmunidad: anticuerpos antinucleares (ANA) positivos ($> 1/640$) con patrón moteado, DNAE negativo. Anti-Ro/SSA positivo, anti-La/SSB negativo, RNP negativo, Sm negativo, Jo-1 negativo, SCL70 negativo, CCP negativo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos, anticuerpos antitiroideos negativos. Enzima convertidora de angiotensina (ECA) negativa. Anticuerpo antiacuoprina-4 negativo.
 - Microbiología: IgG+ para rubeola, sarampión, virus de la varicela zóster (VVZ), virus herpes simple (VHS) y virus de Epstein-Barr (VEB). Negativo para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y A (VHA), citomegalovirus (CMV) y toxoplasma. QuantiFERON® negativo.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): no hay presencia de células, no muestra hiperproteinorraquia, la glucosa es normal. Estudio microbiológico negativo. Bandas oligoclonales (BOC) IgG positivas en el LCR (2 bandas) y negativas en el suero (espectro II).
- Resonancia magnética (RM) cerebral inicial (**Figura 1A**): en la secuencia T2 se observan algunas hiperintensidades de señal en la sustancia blanca hemisférica bilateral de localización en el centro semioval izquierdo, la corona radiada frontal izquierda y periventricular adyacente al atrio ventricular derecho. No brillan ni restringen en difusión, no asocian focos hipointensos en la secuencia de susceptibilidad magnética y no presentan captación de contraste.
- RM de médula cervicodorsal inicial (**Figuras 1B y 1C**): en la secuencia T2 se objetiva una lesión hiperintensa en el cordón medular izquierdo a nivel de C3 (cordón medular izquierdo) sin captación de contraste.

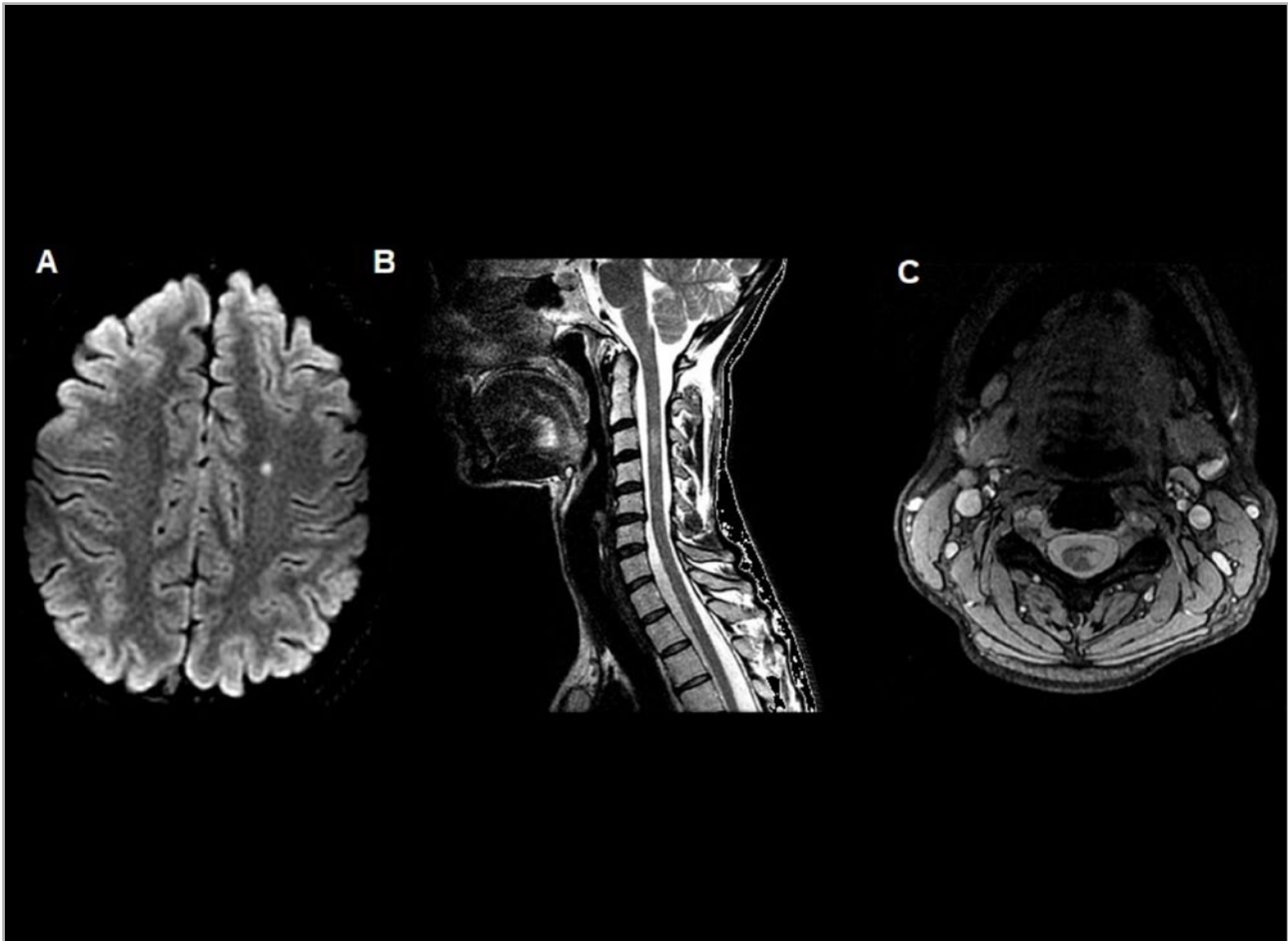


Figura 1. Resonancias magnéticas (RM) realizadas en el estudio inicial. A: RM cerebral (plano axial, secuencia T2), con lesión hiperintensa en el centro semioval izquierdo en la secuencia T2; B: RM medular cervicodorsal (plano sagital, secuencia T2), con lesión hiperintensa en el cordón medular izquierdo a nivel de C3; C: RM medular cervical (plano axial, secuencia T2), con lesión hiperintensa en el cordón medular izquierdo a nivel de C3.

- Test de Schirmer negativo.
- Biopsia de glándulas salivares menores: infiltrados de células linfocíticas.
- RM cerebral tras el empeoramiento (**Figura 2A**): aparición de una nueva lesión en el mesencéfalo (núcleo rojo izquierdo).
- RM cervicodorsal tras el empeoramiento (**Figura 2B**): aparición de 3 nuevas lesiones medulares dorsales (a nivel de D9, D11 y otra en D12).

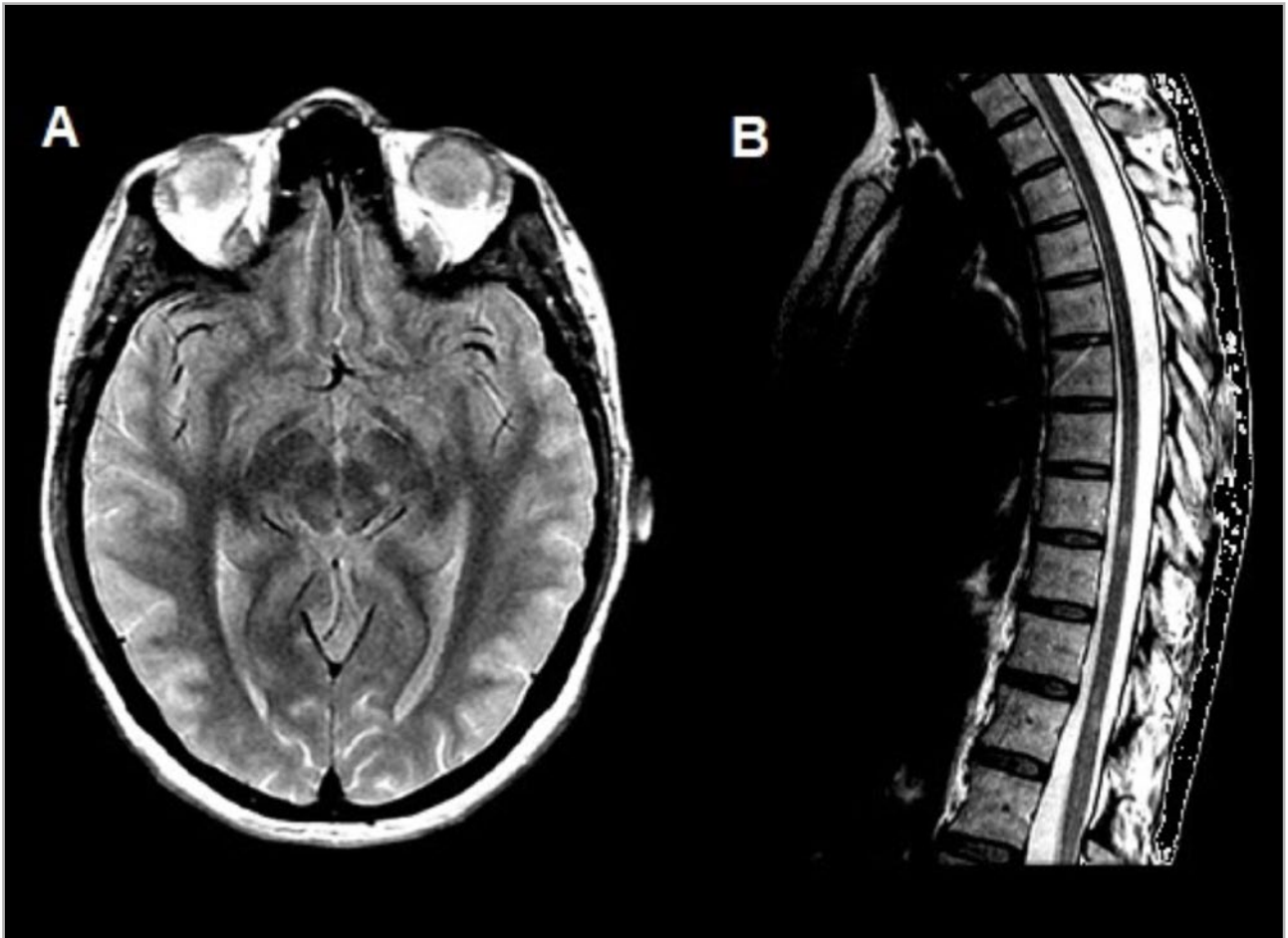


Figura 2. Resonancias magnéticas (RM) realizadas tras el empeoramiento. A: RM craneal (plano axial, secuencia T2), con lesión hiperintensa en el mesencéfalo a nivel del núcleo rojo izquierdo; B: RM medular dorsal (plano sagital, secuencia T2), con lesiones hiperintensas en el cordón medular a nivel de D9, D11 y D12.

Juicio clínico

- Síndrome de Sjögren (SS) primario.
- Manifestaciones neurológicas inflamatorias en el sistema nervioso central/enfermedad desmielinizante asociada al SS.

Tratamiento

Inicialmente, con una decisión conjunta entre neurología y reumatología, se comienza el tratamiento con hidroxicloroquina y prednisona oral a dosis bajas, con mejoría de la clínica sistémica. En el seguimiento estrecho inicial, poco después, la paciente presenta un empeoramiento sintomático con un cuadro subagudo de mayor paresia del miembro inferior izquierdo, dificultad progresiva para la marcha y mareo con diplopía vertical, con empeoramiento marcado de dichos signos en la exploración neurológica.

En la RM cerebral y medular de control se objetiva la presencia de una nueva lesión mesencefálica y 3 nuevas lesiones en la médula dorsal. La paciente recibe 2 ciclos de megadosis de corticoides (metilprednisolona 1 g intravenoso × 5 días). Ante la evolución agresiva del cuadro inflamatorio del sistema nervioso central, se decide de forma conjunta el inicio de inmunosupresión con terapia biológica, optándose por rituximab. Desde entonces, la paciente se ha mantenido clínica y radiológicamente estable.

Comentario

El abordaje diagnóstico de la paciente se realiza de forma conjunta entre neurología y reumatología. El cuadro clínico de xeroftalmia y xerostomía junto a los síntomas sistémicos (astenia, febrícula), adenopatías cervicales y Raynaud en la infancia, con la presencia de ANA y anti-Ro/SSA positivos, test de Schirmer negativo y biopsia de glándulas salivares menores patológica lleva al diagnóstico de SS primario según los criterios europeos-americanos de 2002. Se descartan otras enfermedades autoinmunes sistémicas con el estudio realizado. La paciente no tiene anticuerpos antifosfolípidos (presentes en algunos miembros de su familia, lo que pone de relevancia el sustrato autoinmune familiar).

El síndrome neurológico inicial es compatible con una mielopatía transversa junto a una cefalea de perfil tensional por la anamnesis y la exploración. La afectación medular es de origen inflamatorio-desmielinizante por la forma de presentación, características de la lesión inicial visualizada en la resonancia medular, las lesiones de sustancia blanca y el perfil inflamatorio en la resonancia cerebral, y los hallazgos inflamatorios del LCR.

El diagnóstico diferencial de la mielitis transversa de la paciente aborda como posibilidades una enfermedad desmielinizante asociada al SS (cuadro sistémico del SS, lesiones inespecíficas cerebrales, BOC IgG en el LCR en escasa cuantía), una mielitis en el contexto de un trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO) –aunque no cumple los criterios diagnósticos, a pesar de la descrita previamente asociación de SS y TENMO: no mielitis longitudinalmente extensa ni atrofia medular, lesiones cerebrales no típicas de esclerosis múltiple (EM), pero tampoco localizaciones típicas de TENMO y negatividad de anticuerpos antiacuoprina-4– o una EM (mucho menos probable, banderas rojas de lesiones no típicas de EM en la RM cerebral y síntomas sistémicos asociados, a pesar de la presencia de BOC IgG de patrón II –aunque con escasa cuantía de bandas–). Por todo ello, se considera como diagnóstico más probable el de manifestaciones neurológicas inflamatorias en el sistema nervioso central/ enfermedad desmielinizante asociada al SS. La afectación neurológica presentada a lo largo de la evolución (nueva mielitis y síndrome troncoencefálico), así como la cefalea (sin datos específicos asociados), son plausibles dentro del cuadro clínico descrito.

Este caso pone de manifiesto la complejidad y las dudas en el diagnóstico diferencial, así como el reto terapéutico que suponen los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y manifestaciones neurológicas.

Conclusiones

- El SS con manifestaciones neurológicas del sistema nervioso central de perfil inflamatorio asociadas es raro y supone un reto diagnóstico.
- El seguimiento clínico y radiológico estrecho por parte de un equipo multidisciplinario es imprescindible para valorar la necesidad de un tratamiento inmunosupresor (y su eficacia) en función de la actividad inflamatoria clínica y la radiológica asociadas.

Bibliografía

- Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Apr;69(4):517-27. [\[Pubmed\]](#)
- Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. Curr Opin Neurol. 2010 Oct;23(5):509-13. [\[Pubmed\]](#)
- Estiasari R, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, Kira J. Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations. Mult Scler. 2012 Jun;18(6):807-16. [\[Pubmed\]](#)
- McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017 Dec;3(4):275-88. [\[Pubmed\]](#)
- Pavlakis PP. Rheumatologic Disorders and the Nervous System. Continuum (Minneap Minn). 2020 Jun;26(3):591-610. [\[Pubmed\]](#)