

Manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico y reibergrama: serie de casos

Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus and reibergram: case series Abstract

José Pedro Martínez Larrarte* <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

Lisset Urquiza Portilla <https://orcid.org/0009-0003-5187-439X>

Silvia María Pozo Abreu <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Eneida Barrios Lamoth <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jpmtzl@infomed.sld.cu

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar el sistema nervioso central, resultando en una amplia gama de manifestaciones neuropsiquiátricas. El reibergrama es una herramienta diagnóstica que evalúa la integridad de la barrera hematoencefálica y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, ofreciendo información valiosa en el estudio del neurolupus. Presentamos una serie de casos en los que el reibergrama contribuyó a la evaluación neuroinmunológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico y manifestaciones neuropsiquiátricas, destacando su utilidad en el diagnóstico y caracterización de la afectación del sistema nervioso central en esta enfermedad.

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico, neurolupus, reibergrama, líquido cefalorraquídeo, manifestaciones neuropsiquiátricas.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease that can affect the central nervous system, resulting in a wide range of neuropsychiatric manifestations. The Reibergram is a diagnostic tool that evaluates the integrity of the blood-brain barrier and the intrathecal synthesis of immunoglobulins, offering valuable information in the study of neurolupus. We present a series of cases in which the Reibergram contributed to the neuroimmunological evaluation of patients with systemic lupus erythematosus and neuropsychiatric manifestations, highlighting its usefulness in the diagnosis and characterization of central nervous system involvement in this disease.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, neurolupus, reibergram, cerebrospinal fluid, neuropsychiatric manifestations.

Recibido: 22/04/2024

Aprobado: 17/05/2025

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica y multisistémica, caracterizada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra diversos componentes celulares y tisulares.⁽¹⁾ La afectación del sistema nervioso central (SNC), conocida como neurolupus, es una complicación frecuente y desafiante del LES, con una prevalencia que varía ampliamente según los criterios diagnósticos y las poblaciones estudiadas.⁽²⁾ Las manifestaciones neuropsiquiátricas en el LES son diversas e incluyen cefalea, convulsiones, trastornos cognitivos, alteraciones del estado de ánimo, psicosis, mielitis transversa y neuropatías periféricas.⁽³⁾

El diagnóstico de neurolupus puede ser complejo debido a la superposición de síntomas con otras enfermedades neurológicas y a la ausencia de marcadores diagnósticos específicos.

Los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1982 revisados en 1997, y los criterios de clasificación para LES 2012 del Grupo de Colaboración Clínica (SLICC), incluyen afectación neurológica como criterio diagnóstico.^{(4),(5)}

La evaluación de pacientes con sospecha de neurolupus requiere una cuidadosa integración de datos clínicos, estudios de neuroimagen, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y pruebas neuropsicológicas.⁽⁶⁾

Los estudios de imagen útiles incluyen la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear para identificar imágenes focales o difusas de zonas con signos inflamatorios, vasculitis de vasos intracraneales o necrosis y pérdida de tejidos por trombosis de vasos cerebrales.⁽⁷⁾

La evaluación de pacientes con sospecha de neurolupus requiere una cuidadosa integración de datos clínicos, estudios de neuroimagen, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y pruebas neuropsicológicas.⁽⁴⁾

El análisis del LCR es fundamental para evaluar la presencia de inflamación, daño tisular y actividad inmunológica en el SNC. Sin embargo, la interpretación de los resultados del LCR en pacientes con LES puede ser difícil, ya que los hallazgos pueden ser inespecíficos o influenciados por factores como la administración de inmunosupresores y la presencia de comorbilidades.

Los anticuerpos relacionados con componentes cerebrales, como los anticuerpos antiproteína P ribosomal, los anticuerpos anti receptores de-N-metil-D-aspartato (NMDAR) y otros, pueden ser útiles en la evaluación diagnóstica.⁽⁸⁾

El Reibergrama es una herramienta diagnóstica que evalúa la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) en el LCR.⁽⁵⁾

Esta técnica se basa en la medición de las concentraciones de albúmina e inmunoglobulinas en el LCR y en el suero, y en el cálculo de los cocientes LCR/suero (Q) para cada determinación. La representación gráfica de estos cocientes en el Reibergrama permite determinar si existe disfunción de la BHE y si hay producción intratecal de inmunoglobulinas, lo que sugiere una respuesta inmunitaria local en el SNC.

En esta serie de casos, presentamos nuestra experiencia con el uso del Reibergrama en la evaluación de pacientes con LES y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas. Describimos los hallazgos clínicos, de neuroimagen y del LCR, incluyendo los resultados del Reibergrama, y discutimos la utilidad de esta herramienta en el diagnóstico y caracterización del neurolupus.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de una serie de casos de pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas que fueron evaluados en nuestro centro entre enero de 2015 y diciembre de 2024. Los criterios de inclusión fueron: (a) diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) revisados en 1997 o los criterios del Grupo de Colaboración Clínica (SLICC) de 2012; (b) presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas atribuibles al LES; (c) disponibilidad de datos clínicos, de neuroimagen y de análisis del LCR, incluyendo el Reibergrama.

Se recopilaron datos demográficos, historia clínica, manifestaciones neuropsiquiátricas, tratamientos inmunosupresores previos y concomitantes, resultados de estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC] y resonancia magnética nuclear [RMN] cerebral), análisis del LCR (citología, glucosa, proteínas, inmunoglobulinas, bandas oligoclonales) y resultados del reibergrama.

El Reibergrama se realizó utilizando el método de Reiber, que incluye la medición de albúmina, IgG, IgA e IgM en LCR y suero, y el cálculo de los cocientes Qalbúmina, QIgG, QIgA y QIgM. Se consideró disfunción de la BHE cuando el Qalbúmina superaba el valor de referencia establecido por el laboratorio. La síntesis intratecal de inmunoglobulinas se determinó mediante la evaluación visual del Reibergrama y el cálculo de los índices de Reiber.

Los datos se analizaron utilizando estadística descriptiva. Se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes, los hallazgos de neuroimagen, los resultados del LCR y del Reibergrama. Se describen los patrones del Reibergrama encontrados en los diferentes casos y su relación con las manifestaciones neuropsiquiátricas.

Presentación de casos

Caso 1:

Paciente de 35 años, sexo femenino, con diagnóstico de LES desde hace 5 años. Ingresó por presentar cefalea intensa, crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas y alteración del estado mental. En la RMN cerebral se observaron lesiones hiperintensas en sustancia blanca

subcortical. El análisis del LCR mostró pleocitosis leve (10 células/ μ L) con predominio linfocítico, hiperproteorraquia (60 mg/dL) y bandas oligoclonales ausentes. El Reibergrama reveló disfunción de la BHE y síntesis intratecal de IgG, IgA e IgM. Se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona y ciclofosfamida, con mejoría clínica y radiológica.

Caso 2

Paciente de 42 años, sexo femenino, con LES desde hace 8 años. Consultó por presentar un cuadro de psicosis con alucinaciones auditivas y visuales, ideas delirantes y comportamiento desorganizado. La RMN cerebral fue normal. El análisis del LCR mostró resultados normales, sin pleocitosis ni elevación de proteínas. El Reibergrama evidenció disfunción de la BHE y síntesis intratecal de IgG. Se ajustó el tratamiento inmunosupresor con mejoría gradual de los síntomas psicóticos.

Caso 3

Paciente de 28 años, sexo femenino, con LES desde hace 3 años. Desarrolló mielitis transversa con debilidad en miembros inferiores, alteración sensitiva y disfunción vesical e intestinal. La RMN medular mostró una lesión hiperintensa en la médula espinal. El análisis del LCR reveló pleocitosis (20 células/ μ L) con predominio linfocítico y bandas oligoclonales presentes. El Reibergrama no mostró disfunción de la BHE, pero sí síntesis intratecal de IgG. Se administraron pulsos de metilprednisolona y se inició terapia de rehabilitación.

Caso 4

Paciente de 51 años, sexo femenino, con LES desde hace 12 años. Presentó un episodio de neuropatía craneal con parálisis del nervio facial izquierdo. La RMN cerebral fue normal. El análisis del LCR no mostró alteraciones. El Reibergrama no evidenció disfunción de la BHE ni síntesis intratecal de inmunoglobulinas. Se atribuyó la neuropatía craneal a vasculitis lúpica y se trató con corticosteroides e inmunosupresores.

Casos 5 al 8

En los casos 5 a 8, se observaron patrones variados en el Reibergrama. En los pacientes con convulsiones tónico-clónicas generalizadas y alucinaciones, se evidenció disfunción de la

barrera sangre/LCR y producción intratecal de IgG, IgA e IgM. En los pacientes con síndrome meníngeo, disfunción cognitiva y síndrome confusional agudo, el Reibergrama mostró disfunción de la barrera sangre/LCR y producción intratecal de IgG e IgM.

Resultados del Reibergrama en el LES, de Martínez Larrarte JP et al., para describir los patrones del Reibergrama y su relación con las manifestaciones neurológicas en estos pacientes.]

Tabla 1. Resultados del reibergrama en 8 pacientes con neurolupus

Casos	No de criterios	ANA +	Manifestaciones neuropsiquiátricas	Sínt. IgG	Sínt. IgA	Sínt. IgM	Disfunción de barrera	Prednisona
1 fem.	6	si	convulsiones, psicosis (alucin. visuales), cefalea	sí	sí	sí	sí	10 mg/día
2 fem.	6	si	convulsiones, cefalea	sí	sí	sí	sí	10 mg/día
3 fem.	6	si	psicosis (alucinaciones auditivas), cefalea	sí	sí	sí	sí	10 mg/día
4 fem.	5	si	síndrome confusional agudo (delirio), cefalea	sí	sí	sí	sí	10 mg/día
5 fem.	5	si	síndrome meníngeo, cefalea	sí	sí	sí	sí	10 mg/día
6 fem.	5	si	disfunción cognitiva, cefalea	sí	no	no	no	15 mg/día
7 fem.	4	no	psicosis (alucinaciones auditivas)	no	no	no	sí	+1 mg/Kg (60 mg/día)
8 Fem.	4	no	psicosis (alucinaciones auditivas)	no	no	no	si	+1 mg/Kg (80 mg/día)

Discusión

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son una complicación frecuente y heterogénea del LES, lo que dificulta su diagnóstico y manejo.^{(2),(3)} El análisis del LCR es una herramienta valiosa en la evaluación de pacientes con sospecha de neurolupus, pero su interpretación puede ser compleja debido a la superposición de hallazgos con otras enfermedades neurológicas y a la influencia de factores como el tratamiento inmunosupresor.^{(8),(9)}

El reibergrama es una herramienta diagnóstica que evalúa la integridad de la BHE y la síntesis intratecal de inmunoglobulinas, ofreciendo información valiosa en el estudio del neurolupus.^{(5),(9)} En nuestra serie de casos, el reibergrama contribuyó al diagnóstico y

caracterización de la afectación del SNC en pacientes con LES y diversas manifestaciones neuropsiquiátricas.

En los casos de pacientes con convulsiones, psicosis y mielitis transversa, el reibergrama reveló disfunción de la BHE y/o síntesis intratecal de inmunoglobulinas, lo que sugiere una respuesta inmunitaria local en el SNC (Casos 1, 2 y 3). En contraste, en el caso de la paciente con neuropatía craneal, el reibergrama no mostró alteraciones, lo que podría indicar un mecanismo patogénico diferente, como vasculitis lúpica (Caso 4).

En los pacientes con convulsiones generalizadas y alucinaciones, se observó un patrón de disfunción de la barrera sangre/LCR con producción intratecal de las tres inmunoglobulinas mayores (IgG, IgA e IgM), lo que sugiere una respuesta inmunitaria más intensa y generalizada en el SNC. ^{(4),(5)}

El uso del reibergrama en la evaluación del neurolupus se ha asociado con varios beneficios clínicos. En primer lugar, puede ayudar a confirmar la participación del SNC en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas, lo que puede guiar las decisiones terapéuticas. En segundo lugar, puede proporcionar información pronóstica, ya que los pacientes con disfunción de la BHE y síntesis intratecal de inmunoglobulinas tienden a presentar una enfermedad más activa y un peor pronóstico.

A pesar de sus ventajas, el reibergrama también presenta algunas las siguientes limitaciones:

- Es una técnica laboriosa y costosa, lo que limita su disponibilidad en muchos centros.
- La interpretación de los resultados del reibergrama puede ser subjetiva y requiere experiencia en neuroinmunología.
- Por último, el reibergrama puede ser normal en pacientes con neurolupus, especialmente en aquellos con manifestaciones leves o con afectación predominante de la sustancia blanca.

Para superar estas limitaciones, se han propuesto varias estrategias. Se han desarrollado métodos automatizados para realizar el rReibergrama, lo que reduce el tiempo y el costo del análisis, se han establecido criterios más objetivos para la interpretación de los resultados del reibergrama, lo que mejora la reproducibilidad y la precisión diagnóstica; además, se están investigando nuevos marcadores en el LCR que pueden complementar la información obtenida con el Reibergrama, como los niveles de citoquinas y quimiocinas.

En el futuro, es probable que el reibergrama se combine con otras técnicas diagnósticas, como la resonancia magnética nuclear de alto campo y la tomografía por emisión de positrones, para obtener una evaluación más completa y precisa de la afectación del SNC en el LES.

Además, es importante realizar estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para confirmar la utilidad del reibergrama en el diagnóstico y seguimiento del neurolupus, y para determinar su valor predictivo en relación con la respuesta al tratamiento.

Los resultados de nuestra serie de casos son consistentes con estudios previos que han demostrado la utilidad del reibergrama en el diagnóstico y seguimiento del neurolupus.^{(10),(11)} Sin embargo, es importante destacar que el reibergrama no es una prueba diagnóstica definitiva y debe interpretarse en el contexto clínico y en relación con otros hallazgos.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen su diseño retrospectivo y el tamaño reducido de la muestra. Se requieren estudios prospectivos y con mayor número de pacientes para confirmar la utilidad del reibergrama en el diagnóstico y caracterización del neurolupus.

Conclusiones

El Reibergrama es una herramienta útil en la evaluación neuroinmunológica de pacientes con LES y manifestaciones neuropsiquiátricas. La presencia de disfunción de la BHE y/o síntesis intratecal de inmunoglobulinas en el Reibergrama sugiere una respuesta inmunitaria local en el SNC, lo que puede contribuir al diagnóstico y caracterización del neurolupus. Se necesitan más estudios para evaluar la utilidad del Reibergrama en el diagnóstico y seguimiento del neurolupus, y para determinar su valor predictivo en relación con la respuesta al tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Su X, Yu H, Lei Q, Chen X, Tong Y, Zhang Z, et al. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and targeted therapy. Mol Biomed [Internet]. 2024 [acceso 12 Jul 2024];5(54). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00217-8>

2. Zhou X, Zhou S, Li Y. An updated review on abnormal epigenetic modifications in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* [Internet]. 2025 [acceso 12 Jul 2024];15. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1501783>
3. Albarbar B, Aga Hanan, Shalbi SM. Systemic Lupus Erythematosus: An Overview of Pathogenesis, Prevalence, Diagnosis, Classification Criteria, Management, Challenges, and Future Directions. *Khalij-Libya J Dent Med Res* [Internet]. 2024 [acceso 12 Jul 2024];8(2):207-213. Disponible en: <https://doi.org/10.47705/kjdmr.248209>
4. Martínez Larrarte JP, Padilla-Docal B, Dorta-Contrera AJ. Utilidad del Reibergrama para el estudio neuroinmunológico del lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol* [Internet]. 2012 [acceso 12 Jul 2024];14(21):167-71. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4940560.pdf>
5. Martínez Larrarte JP, Padilla-Docal B, Dorta-Contrera AJ, Poalasin Narváez LA, Fernandez Zamora O. Estudio neuroinmunológico en un paciente con manifestaciones neuropsiquiátricas en el lupus eritematoso sistémico *Rev Cubana Reumatol* [Internet]. 2014 [acceso 12 Jul 2024];16(Supl.1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962014000400007&script=sci_arttext .
6. Cabrera Valdés D, Tala El E, Mohamed I, Arciniegas S, Fevrier S, Ledochowski J, et al. Effects of systemic lupus erythematosus on the brain: a systematic review of structural MRI findings and their relationships with cognitive dysfunction. *Lupus Science & Medicine* [Internet]. 2024 [acceso 12 Jul 2024];11(2):e001214. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-001214>
7. Zhao X, Sun Y, Cao Y, Yi Z, Meng W, Zhou L. Application of high-resolution magnetic resonance vascular wall imaging in early SLE patients with cerebral vasculitis. *Proc Int Soc Magn Reson Med Sci Meet Exhib*; 2024. [Internet]. [acceso 12 Jul 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.58530/2024/4217>
8. Trujillo Ibarra C, Rodríguez Verduzco JC, Becerril González AN, Barrera García AG, González Macedo J, Reséndiz Olascoaga AK. Corea como primera manifestación de lupus eritematoso sistémico sin síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos: reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol. obstet. Méx* [Internet]. 2023 [acceso 12 Jul 2024]; 91(9):687-97. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412023000900008&lng=es
9. Dorta-Contreras. Reibergrama: elemento esencial en el análisis inmunológico del líquido cefalorraquídeo. *Rev Neurol* [Internet]. 1999 [acceso 12 Jul 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.2810.99019>

10. Vásconez-González E, Belén-López M, Cuchipart, D, Peláez K, Cano-Cevallos, L, Prado E O, et al. Manifestaciones neurológicas del lupus eritematoso sistémico: revisión de literatura. Revista ecuatoriana de neurología. 2021;30(2):76-82.
11. Bustamante NAS, Lituma MBL, Álvarez OAR, Guerrero GMA, Castro BDJE, Guerrero JET. . Lupus eritematoso Sistémico: Manifestaciones Neurológicas y Neuropsiquiátricas. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar. 2024;8(2):5630-47.

Conflicto de interés

Los autores refieren no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores

José Pedro Martínez Larrarte: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Lisset Urquiza Portilla: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.

Silvia María Pozo Abreu: búsqueda de información, elaboración de resultados y revisión final del manuscrito.

Eneida Barrios Lamoth: participó en la búsqueda de información, elaboración de resultados, redacción y revisión final del manuscrito.