



# Alteraciones en la perfusión cerebral en pacientes con esclerosis sistémica y deterioro cognitivo

Juan Moreno-Gutiérrez,<sup>a</sup> Luis Alonso Coria-Moctezuma,<sup>b</sup> María del Pilar Cruz-Domínguez,<sup>c</sup> Olga Lidia Vera-Lastra<sup>d</sup>

## Alterations in cerebral perfusion in patients with systemic sclerosis and cognitive impairment

**Introduction:** Systemic sclerosis (SSc) is a systemic autoimmune disease characterized by fibrosis, immunological and vascular abnormalities. Cerebral hypoperfusion can be caused by cerebral ischemia. Cognitive impairment (CI) are a major cause of morbidity in SSc. The aim of this study is to estimate the frequency of alterations in cerebral perfusion (CP) in SSc patients with CI.

**Methods:** We studied 88 patients with SSc. The Montreal Test (MT) was given to all patients to evaluate CI. To 15 patients with CI and without systemic hypertension, diabetes mellitus, cerebrovascular disease, vasculitis, hypothyroidism, depression, and drugs that interfere with the cognitive assessment, the PC was measured by cerebral gammagram (CG).

**Results:** Of the 88 patients with ES, 58 had CI by MT. A decrease in CP was observed in following lobes: frontal in 9 of 15 patients, temporal in 7 of 15, and parietal in 3 of 15. Concordance between MT and CG was 60 % for the frontal, 46 % for the temporal and parietal 13 %.

**Conclusions:** The CI is common in SSc. A decrease in CP was more frequent in the frontal lobe, predominating in older patients and with longer duration of SSc.

### Keywords Palabras clave

Systemic sclerosis	Esclerosis sistémica
Cerebral perfusion	Perfusión cerebral
Cognitive impairment	Deterioro cognitivo
Gammagram cerebral	Gammagrama cerebral

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por fibrosis, alteraciones inmunológicas y vasculares con afección multisistémica. Existen dos formas de la enfermedad cutánea: la difusa (endurecimiento generalizado de la piel), y la limitada (endurecimiento de la cara y las extremidades en forma distal).<sup>1-4</sup>

Las alteraciones pulmonares son la principal causa de morbimortalidad. Las neuropsiquiátricas ocurren hasta en 60 % como trastornos de la memoria, desorientación, depresión, alucinaciones, alteraciones del estado mental y deterioro cognitivo (DC). Se relacionan con el daño microvascular; pero los mecanismos fisiopatológicos son poco conocidos.<sup>5-10</sup>

Dentro de las alteraciones cognitivas están el DC leve y las demencias. El test de Montreal (TM) tiene una sensibilidad del 90 % y una especificidad del 87 %, el test evalúa múltiples dominios cognitivos en diversas enfermedades con afectación cerebral, además es útil para evaluar el DC. Se considera dentro de la normalidad una puntuación  $\geq 26$ , DC leve de 19-26 y demencia, un puntaje  $\leq 21$ .<sup>11-20</sup>

El gammagrama cerebral perfusorio (GCP) es útil para demostrar disminución de la perfusión cerebral (PC) con sensibilidad del 98 % y especificidad del 80 %. El GCP ha sido empleado para evaluar PC en enfermedades autoinmunes.<sup>21-25</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones en la PC mediante GCP en pacientes con ES y DC.

## Métodos

Se realizó un estudio transversal en la clínica de ES del Departamento de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, "Dr. Antonio Fraga Mouret". Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de ES de acuerdo con los criterios preliminares de 1980 del Colegio Americano de Reumatología (ACR): formas difusas y limitadas de la ES, mayores de 18 y menores de 70 años, hombres y mujeres y con DC diagnosticado mediante el TM. Criterios de no inclusión:

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Nuclear

<sup>c</sup>División de Investigación

<sup>d</sup>Departamento de Medicina Interna

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Olga Lidia Vera-Lastra

Teléfono: (55) 5724 5900, extensión 23161

Correo electrónico: olgavera62@yahoo.com.mx

**Introducción:** la esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune, sistémica, caracterizada por fibrosis, alteraciones inmunológicas y vasculares. La hipoperfusión cerebral puede ser causada por isquemia. Los trastornos cognitivos son causa importante de morbilidad. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones en la perfusión cerebral (PC) en pacientes con ES y deterioro cognitivo (DC).

**Métodos:** se estudiaron 88 pacientes con ES. A todos se les aplicó el Test de Montreal (TM) para evaluar el DC. A 15 pacientes con DC que cumplieron con los criterios (sin hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, evento vascular cerebral, vasculitis, hipotiroidismo,

deprimido, depresión, sin ingesta de fármacos que interfieran con la evaluación cognitiva), se les midió la PC mediante Gamagrama Cerebral Perfusorio (GCP).

**Resultados:** de los 88 pacientes con ES, 58 tuvieron DC con el TM. La PC se encontró disminuida en 12/15. La disminución de la PC se observó en los siguientes lóbulos (frontal en 9/15; temporal en 7/15, y parietal en 3/15. La concordancia entre el TM y GC fue 60 % para el lóbulo frontal, 46 % para el lóbulo temporal y 13 % parietal.

**Conclusiones:** el DC es frecuente en la ES, la disminución de la PC fue más común en el lóbulo frontal, predominado en los pacientes de mayor edad y tiempo de evolución de la ES.

## Resumen

hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, antecedente de evento vascular cerebral antecedente de tumoraciones intracraneanas o sistémicas, neuroinfección, enfermedades autoinmunes: (síndrome de sobreposición, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, vasculitis primaria o secundaria del sistema nervioso central), traumatismo craneocefálico, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, depresión, fármacos que interfieran con la evaluación cognitiva, dislipidemia, alergias conocidas a yodo y embarazo. El protocolo fue aceptado por el Comité de Investigación del Hospital.

Se incluyeron a 88 pacientes con ES. Se obtuvieron datos por interrogatorio; del expediente clínico, y se les aplicó el TM para detección de DC. Se analizaron los resultados del TM y los que tuvieron un puntaje  $\leq 26$  puntos se diagnosticaron como DC. De estos 88 pacientes con ES, solo 58 cumplieron con los criterios para DC y se eligieron a 15 pacientes para la realización de un GCP. El GCP se realizó con un ayuno de 8 horas y sin la ingesta de fármacos vasodilatadores 24 horas antes. El estudio se realizó con un tomógrafo por emisión de fotón único para valorar la perfusión cerebral. Los estudios de GCP fueron interpretados por un médico especialista en medicina nuclear, quien reportó los resultados como: disminución de la perfusión leve, moderada y severa, y su localización.

Para el análisis se empleó estadística descriptiva y chi cuadrada.

## Resultados

Los datos demográficos de los 88 pacientes iniciales y se observan en el cuadro I. De los 15 participantes que cumplieron con criterios de presentar ES y DC, y que se les realizó GCP, 12 participantes presentaron alteración en la perfusión 80 %, y 3 participantes (20 %) sin alteración en la PC.

Las alteraciones encontradas en el GCP fueron las siguientes: lóbulo frontal 9/15 (60 %), lóbulo temporal 7/15 (46 %), lóbulo parietal en 3/15 (20 %).

De los pacientes con deterioro cognitivo, 50 (86 %) tuvo ES difusa y 8 variedad limitada (14 %). De los 15 pacientes a quienes se les realizó el GCP, 13 eran formas difusas frente a 3 formas limitadas.

## Discusión

Se estudiaron a 88 pacientes con ES, de los cuales por TM se encontró de DC en 66 % frente al 34 % sin DC. De los pacientes con DC, solo a 15 se les realizó un GCP, encontrando disminución de la perfusión cerebral hasta en un 80 % (12/15), predominando la afectación en el lóbulo frontal, seguido del temporal.

En nuestro estudio se encontró alta frecuencia de DC mediante TM; sin embargo, cuando se realizó GCP, la frecuencia de daño aumentó a un 80 %. En la ES previamente se consideraba que los trastornos psiquiátricos eran poco frecuentes. Sin embargo, nuestro estudio mostró una frecuencia alta de DC, lo cual contrasta con lo informado en la literatura que advierte la presencia de alrededor del 10 % de DC en pacientes con ES.<sup>26</sup> Las principales alteraciones en nuestros pacientes fueron encontradas en el área de la atención, lenguaje y recuerdo diferido lo cual es similar a lo informado por otros estudios.<sup>27</sup>

En otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), el DC se ha informado hasta en el 50 % de los casos.<sup>28-31</sup> En pacientes con síndrome de Sjögren, el DC es del 60 % y en la esclerosis múltiple del 76 %.<sup>32</sup>

Los estudios actuales demuestran que puede existir afectación de todo el organismo por ES. Se considera que las manifestaciones cognitivas son condicionadas principalmente por alteraciones en la perfusión cerebral.<sup>5-10,33,34</sup> El DC puede ser multifac-

**Cuadro I** Datos demográficos de pacientes con esclerosis sistémica con y sin deterioro cognitivo, mediante test de Montreal ( $N = 88$ )

	Con deterioro cognitivo $n = 58$ (66 %)*	Sin deterioro cognitivo $n = 30$ (34 %)	Valor de $p$
Edad en años Promedio $\pm$ DS	43.1 $\pm$ 14.1	45.9 $\pm$ 10.5	.001
Tiempo de evolución en años Promedio $\pm$ DS	12.9 $\pm$ 9.8	5.67 $\pm$ 4.9	.012
Puntaje de Test Montreal	22.6 $\pm$ 1.29	26.9 $\pm$ 1.18	0.05

DS, Desviación estándar

\*De estos 58 pacientes, a 15 se les realizó el gammagrama cerebral perfusorio

torial donde participan: el fenómeno de Raynaud, la aterosclerosis, el estrés oxidativo, entre otros. Hay pocos estudios de hipoperfusión cerebral en ES en donde se han encontrado cifras de 52 % determinado mediante tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT) y  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropylenaminoxime (HMPAO).<sup>35</sup> También hay otros estudios de PC en pacientes con algunas enfermedades autoinmunes (LES y Enfermedad de Behcet), en uno de estos estudios se encontró utilidad con la detección precoz y oportuna de dichas alteraciones, ya que se detectó disminución de la PC en pacientes asintomáticos, posteriormente se realizó un GCP de control mostrando mayor deterioro, además de la presencia de sintomatología cognitiva.<sup>24</sup>

En este estudio se encontró hipoperfusión predominante en el lóbulo frontal con una relación entre el GCP y el TM de 60 %, en el lóbulo temporal de 46 %, mientras que en el parietal del 20 %. Algunos con más de una región afectada. También se demostró que a mayor

tiempo de evolución de la ES se relaciona con mayor DC, además de mayor disminución en la PC, y que las áreas mayormente involucradas fueron las de atención, lenguaje y recuerdo diferido. Por otra parte, se observó que los pacientes con ES variedad difusa tenían mayor DC que los pacientes con la forma limitada.

Las alteraciones cognitivas son motivo importante de morbimortalidad y en especial en pacientes con ES que cursan con otras alteraciones sistémicas. En estos pacientes se deberá valorar el inicio de tratamiento específico, el cual puede ser el uso de vasodilatadores como nimodipino, citicolina (un precursor de la síntesis de fosfolípidos) y acetilcolina (que inhibe la apoptosis asociada a isquemia cerebral) en casos de DC leve. En estos pacientes también se han recomendado medidas antiestrés oxidativo (complejo B, ácido fólico, ácido nicotínico, vitamina C)<sup>36-38</sup> y ejercicios para mejorar la actividad cerebral.

## Conclusiones

En los pacientes con ES se encontró alta frecuencia de DC por TM y GCP. La hipoperfusión cerebral fue más frecuente en el lóbulo frontal. El DC fue más frecuente en ES difusa con mayor evolución.

## Agradecimientos

Dr. Emmanuel González Vargas.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

## Referencias

- Furst D, Clements P. Hypothesis for the pathogenesis of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24; Supl.48:53-7.
- Nitta Y, Sobue G. Progressive Systemic Sclerosis Associated with multiple Mononeuropathy. *Dermatology* 1996; 193: 22-26.
- Piera- Velazquez S, Jimenez S. Esclerosis sistémica y patogenia. En Vera Lastra O, Jimenes S Editores. *Esclerosis sistémica*. México, Elsevier; 2009. Pp
- Recasens M.A., Puig C, Vera-Ortiz S., Nutrition in systemic sclerosis. *Rev Reumatol Clín*. 2012;8(3):135-140.
- Albin MS, Textbook of neuroanesthesia with neurosurgical and neuroscience perspectives. New York. MacGraw-Hill Co; 1997.
- Piecyk M, Chur P, Yilmaz P. Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis,(scleroderma), 2011, may 31. New England Baptist Hospital.
- Sardanelli F, Lozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo C, Sulli C, Nobili F, Rodriguez G. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis, *Ann Rheum Dis* 2005;64:777-779.
- Nobili F, Cutolo M, Sulli A, Castaldi A, Sardanelli F, Accardo S, Rosadini G, Rodriguez G. Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients. *J Neurol Sci*. 1997;152(1):63-71.
- Navarro C, Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar, *Reumatol Clin*. 2006;2:16-9.
- Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol*. 2003;44:258-64.
- Mitchel A.J, Shiri-Feshki M. Temporal trends in the long term risk of progression of mild cognitive impairment: a pooled analysis. *J Neurology* 2008;79: 1386-91.

12. Rosselli M. Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. *Rev Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 2012;12(1):151-162.
13. León-Arcila R, Feliciano, Milián-Suazo N, Camacho-Calderón, Arévalo-Cedano R, Escartín-Chávez M, Factores de riesgo para deterioro cognitivo y funcional en el adulto mayor, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47(3):277-84.
14. Gallegos-Bouchan M, Flores- Fajardo Q, Castillo-Díaz de León R, Rosas- Carrasco O. Demencia en el adulto mayor. Hospital Ángeles Mocel. Departamento de Geriatria, disponible en <http://es.scribd.com/doc/219196745/X-Demencia-Am> o [www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/.../X\\_demencia\\_am.pdf](http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/.../X_demencia_am.pdf)
15. Sosa A.L, Becerra M, Orozco B, García N, Ugalde O. Trastornos cognoscitivos: las demencias. En: Manual de trastornos mentales. México: Asociación Psiquiátrica Mexicana, 2005, pp. 287-340.
16. Fairbairn A. Dementia, A NICE–SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care National Clinical Practice Guideline Number 42. NCCMH commissioned by the Social Care Institute for Excellence National Institute for Health and Clinical Excellence, The British Psychological Society and Gaskell, Great Britain, March 2011. Disponible en: [www.rcpsych.ac.uk](http://www.rcpsych.ac.uk)
17. Sartorius N. Organic, including symptomatic, mental disorders; The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, World Health Organization, Geneva, 1993. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>
18. Wittich W, Phillips N, Nasreddine Z, Chertkow H. Sensitivity and specificity of the Montreal cognitive assessment modified for individuals who are visually impaired. *Journal of visual impairment & blindness*. 2010;104(6): 360-368.
19. Zadikoff C, Fox SH, et al. A comparison of the Mini Mental State Exam to the Montreal Cognitive Assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23:297-299.
20. Nasreddine ZS, Phillips NA, et al. The Montreal cognitive assessment, MOCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J AM Geriatr Soc*. 2005; 53:695-699.
21. Bonte FJ, Weiner MF, Bigio EH, et al. Brain flow in the dementias: spect with histopathologic correlation in 54 patients. *Radiology*. 1997; 202: 793-7.
22. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSM-III-R criteria, SPECT, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *Oxford Project to Investigate Memory and Aging*. *Int Psychogeriatr*. 1998;10(3):271-302.
23. Del Pilar V M, García F. Sección de Medicina Nuclear. Spect cerebral. *Rev Peruana de Radiología*. 1999;3:1-2.
24. Nobil F, Cutolo M, Sulli A. Brain functional involvement by perfusión SPECT in systemic sclerosis and Behcet disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 ;966:409-1.
25. Sardanelli F, Iozzelli A, B Cotticelli, C Losacco, M Cutolo, A Sulli, F Nobili, G Rodriguez. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis *Ann Rheum Dis* 2005;64: 777-9.
26. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):335-47.
27. Yilmaz N, Mollahasanoglu A, Gurvit H, Can M, Tuncer N, Inanc N, Yavuz S. Dysexecutive syndrome: a specific pattern of cognitive impairment in systemic sclerosis. *Cogn Behav Neurol*. 2012;25(2):57-62.
28. Georgina Aguilera-Pickens, Carlos Abud-Mendoza. Neuropsychiatric Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: Physiopathogenic and Therapeutic Basis. *Reumatol Clin*. 2013; 9:331-3.
29. Borchers AT, Aokia CA, Naguwa SM, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Neuropsychiatric features of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:329-44.
30. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, et-al. Prevalence and pattern of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *J Neurol Sci*. 2001;184:33-9.
31. Abreu MR, Jakosky A, Folgerini M, Xavier RM, Brenol JT, Kapczynsky F. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus correlation of brain MR imaging, CT, and SPECT. *J Clin Imaging*. 2005;29:215-21.
32. Blanc F, Longato N, Jung B, Kleitz C, Di Bitonto L, Cretin B, Collongues N, Sordet C, Fleury M, Pointron V, Gottenberg JE, Anne O, Lipsker D, Martin T, Sibilia J, de Seze J. Cognitive Dysfunction and Dementia in Primary Sjögren's Syndrome. *ISRN Neurol*. 2013 19;2013:501327.
33. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci*. 2010, 15;299(1-2):139-49.
34. Giuliadori G1, Fraticelli P, Bartolini M, Cagnetti C, Baruffaldi R, Rocchi MB, Provinciali L, Gabrielli A, Silvestrini M. Cognitive and cerebral hemodynamic impairment in scleroderma patients. *Eur J Neurol*. 2009;16(12):1285-90.
35. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, Vitali P, Mariani G, Copello F, Serio B, Barone C, Rodriguez G. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39(12):1366-73.
36. Dean W, Morgenthaler J. Smart drugs and nutrients. How to improve your memory and increase your intelligence using the latest discoveries in Neuroscience. United State, B & J Publications, 1991.
37. Wang P, Wang Y, Feng T, Zhao X, Zhou Y, Wang Y, Shi W, Ju Y; NICE Study Investigators. Rationale and design of a double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of nimodipine in preventing cognitive impairment in ischemic cerebrovascular events (NICE). *BMC Neurol*. 2012;12:88.
38. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fantò F, Monteleone F, Rocca F, Malara A, Gareri P. Effectiveness and safety of citicolina in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:131-7.