



Clínica-UNR.org

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

Seminario Central - Caso n° 256

11 de agosto de 2011

Mujer de 18 años con lupus eritematoso sistémico que consulta por cefalea y fiebre

Presenta: **Dra. Gisela Goldberg**
Discute: **Dra. María Virginia Vadalá**
Coordina: **Dra. Micaela Villarruel**

Editan: **Dr. Maximiliano Sicer, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: comienza una semana previa al ingreso con registros febriles diarios que ceden parcialmente con la administración de ibuprofeno, acompañada de escalofríos, artralgias y mialgias generalizadas.

Del mismo tiempo de evolución presenta lesiones a nivel de ambos labios de tipo ulceradas que evolucionan a costrosas.

De 24 hs. refiere cefalea frontal de tipo opresiva y vómitos alimenticios. Por dicho cuadro consulta y se decide internación.

Antecedentes personales:

- Lupus eritematoso sistémico diagnosticado hace 8 meses en el contexto de poliartalgias y síndrome febril, en tratamiento con hidroxiclороquina (400 mg/día), metotrexate (10 mg/semana) y prednisona (10 mg/día)
- Ex-tabaquista de 10 cigarrillos/día durante 4 años (abandono del hábito hace un año)

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona. Impresiona gravemente enferma.

Signos vitales: PA: 100/50 mmHg, FC: 100 lpm, FR: 20 rpm, T°: 38 °C

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Pupilas isocóricas reactivas y simétricas. Movimientos oculares extrínsecos completos. Agudeza visual conservada. Puntos sinusales negativos. Orofaringe sin lesiones. Mucosas semihúmedas. No se palpan adenopatías. Lesiones costrosas en ambos labios.

Tórax: Diámetro anteroposterior normal, sin cicatrices. Mamas sin nódulos ni depresiones ni secreción por pezón. Columna sonora sin desviaciones, indolora. Puño percusión negativa bilateral.

Ap. cardiovascular: Ruidos normofonéticos. No se auscultan R3, R4 ni soplos.

Ap. Respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Vibraciones vocales

conservadas. Sonoridad conservada. Murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados.

Abdomen: Plano, sin cicatrices. Blando, depresible, indoloro. Sin visceromegalias. Traube libre, timpanismo conservado. RHA conservados.

Miembros: Tono, trofismo, pulsos, fuerza y temperatura conservados. Sin edemas ni adenopatías.

Neurológico: Funciones superiores conservadas. Pares craneales, sensibilidad y motilidad activa conservadas. Rigidez de nuca. Sin Kernig ni Brudzinski. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral.

Genitales: Vulva e introito sin lesiones, escaso flujo blanquecino.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 3
Hemoglobina (g/dL)	9,5	8,7	8,8	
Hematocrito (%)	29	27,2	27,5	
Leucocitos (cel/mm ³)	4000	3760	2450	
Plaquetas (cel/mm ³)	174000	189000	236000	
Glicemia (mg/dL)	87	139	142	128
Uremia (mg/dL)	24	16	13	16
Cretinemia (mg/dL)	0,54	0,53	0,4	0,37
Natremia (mEq/L)	140	139	145	144
Potasemia (mEq/L)	4	3,35	3,52	3,36
Cloremia (mEq/L)	99	101	108	106
TGO (UI/L)	23			
TGP (UI/L)	13			
Amilasa (UI/L)	140			
TP (seg)	14			
Tasa de protrombina (%)	83			
KPTT (seg)	28			

Orina completa: ph 6, densidad 1030, proteínas 0,30 g/L. Sedimento: abundantes hematíes, leucocitos y células epiteliales, sin piocitos ni cilindros.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS +30°, onda P 0,09 seg, intervalo PR 0,16 seg, QRS 0,08 seg, segmento ST isonivelado.

Radiografía de tórax frente: Índice cardiotorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas. Fondos de saco costofrénicos libres (Imagen 1).

TAC de cráneo con contraste: Sin colecciones hemáticas. Sistema ventrículo-cisternal respetado, permeable. Línea media centrada. Sin refuerzos patológicos tras la administración de contraste EV.

Citofisicoquímico de LCR: Presión de apertura 6 cm H₂O. Aspecto opalescente. Glucorraquia: 0,18 g/L, proteinorraquia: 1,19 g/L, reacción de Pandy ++, elementos 1550 /mm³ (35% polimorfonucleares, 45% eosinófilos, 20% mononucleares).

Orina de 24 horas: Diuresis 2980 ml. Proteinuria: vestigios. Clearance de creatinina 141 ml/min.

Estudio del hierro: Ferremia 13,1 ug/dL (VN 60-160), transferrina 176,1 ug/dL (VN 228-418), porcentaje de saturación de transferrina 7,4%(VN: 20 - 55), ferritina 110 ng/mL (VN 15-150).

Frotis de sangre periférica: Microcitosis e hipocromía. Leucocitos 4000 mm³ (78% neutrófilos segmentados, 0% eosinófilos, 0% basófilos, 20% linfocitos, 2% monocitos). Plaquetas 300000/mm³.

Serologías para VIH: no reactiva.

Laboratorio inmunológico:

- Factor reumatoideo cuantitativo 7 UI/mL (VN: 4-1 UI/mL).
- FAN reactivo (pendiente titulación)

Cultivos microbiológicos:

- Cultivo bacteriológico de LCR: negativo definitivo.
- PCR en LCR para *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*: no reactivas.
- VDRL en LCR: no reactivo.
- Cultivo micológico de LCR: negativo definitivo.
- Hemocultivo para bacteriología: negativos a la fecha.
- Hemocultivos para micología: negativo a la fecha.
- Urocultivo: negativo definitivo.

Evolución: Comienza tratamiento empírico con ceftriaxona, dexametasona, ampicilina y aciclovir endovenoso. Presenta rápida mejoría clínica.

A las 24 hs se realiza nueva punción lumbar constatándose mejoría de los parámetros citofisicoquímicos del LCR (glucorraquia 0,47 g/L, proteinorraquia 0,64 g/L, reacción de Pandy +, 278 elementos/mm³: 65% polimorfonucleares, 35% mononucleares).

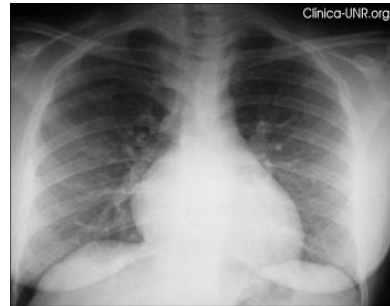
Al 3° día de internación se constatan lesiones cutáneas en cara anterior y posterior de hemitórax derecho que consisten en placa eritematosa con microvesículas y lesiones costrosas en su superficie, dolorosas, con afectación de múltiples metámeras (Imagen 2 y 3).

Al 6° día de internación la paciente continúa normotensa y afebril, sin cefalea ni signos meníngeos.

Estudios Pendientes:

- PCR en LCR para VHS, VEB, VVZ y CMV.
- Resto del laboratorio inmunológico.

Imágenes del caso clínico



Radiografía de tórax frente: Índice cardiotorácico conservado, no se observan lesiones pleuroparenquimatosas. Fondos de saco costofrénicos libres.



Examen Físico: placa eritematosa con microvesículas y lesiones costrosas en su superficie, en cara posterior de hemitórax derecho.



Examen Físico: placa eritematosa con microvesículas y lesiones costrosas en su superficie, en cara posterior de hemitórax derecho.

Discusión del caso clínico

Voy a discutir el caso de una paciente lúpica de 18 años en tratamiento con prednisona, ibuprofeno y metotrexate, que ingresa por cuadro de cefalea, fiebre y vómitos. En el examen físico presenta rigidez de nuca, constatándose en el LCR 1550 elementos con predominio de eosinófilos, con glucorraquia consumida e hiperproteinorraquia. Se realiza una nueva punción lumbar a las 24 horas, que informa predominio de neutrófilos en LCR. Teniendo en cuenta los datos mencionados, considero que estamos frente a

un cuadro de meningitis aguda en el contexto de una paciente lúpica.

Se considera **meningitis** a la inflamación localizada a nivel del espacio subaracnoideo. Se debe generalmente a causas infecciosas, pudiendo ser de etiología bacteriana, viral, parasitaria o micótica. Con respecto a los síntomas, estos presentan distinta sensibilidad diagnóstica. En un estudio realizado con 493 pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana, la fiebre se presentó en el 93% de los casos, la rigidez de nuca en el 88%, alteración del estado mental en un 78%, y la cefalea en el 80%. Cabe destacar, que el 99% de los pacientes reunían al menos un

criterio. Analizando las características citofisicoquímicas del líquido cefalorraquídeo podemos diferenciar diversas etiologías. La hipoglucoorraquia y el recuento de elementos en el LCR de nuestra paciente, orientaría a una causa bacteriana. Sin embargo, la hiperproteinorraquia marcada nos inclinaría a causas virales. Diversos trabajos llegaron a la conclusión que una glucoorraquia menor a 34 mg/dL, proteinorraquia mayor a 220 mg/dL, con leucocitos mayor a 2000 cél/mm³ son fuertes indicadores de meningitis bacteriana.

Un interrogante que surgió en esta paciente, fue la de establecer el rol y el valor de los eosinófilos informados en el análisis de la primera muestra de LCR.

La meningitis eosinófilica se define como la presencia de más de 10 eosinófilos por mm³ y/o más de 10% de los elementos en el líquido cefalorraquídeo (1). El hallazgo de éstos en el LCR siempre es anormal. Diferentes causas pueden explicarlo: parasitarias, bacterianas, virales, hongos, neoplásicas y farmacológicas (ibuprofeno, ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina). En cuanto a la meningitis aséptica secundaria al uso de ibuprofeno, hay múltiples reportes en la literatura asociado al lupus eritematoso sistémico, sin embargo debe enfatizarse que este representa un diagnóstico de exclusión (2).

Dado el inusual predominio de eosinófilos en la práctica cotidiana, se decide repetir con menos de 24 horas de diferencia una nueva punción lumbar, constatándose en este caso un predominio de neutrófilos. Posteriormente se revisó la primera muestra de líquido cefalorraquídeo llegándose a la conclusión de que el informe inicial había sido un error.

Teniendo en cuenta el antecedente de LES, es necesario diferenciar si se trata de afectación del sistema nervioso secundario a la patología de base o a una causa infecciosa. La actividad lúpica en SNC suele cursar con las siguientes alteraciones en el líquido cefalorraquídeo:

hiperproteinorraquia, hipoglucoorraquia, leve pleocitosis, cultivos negativos y ácido láctico normal. Por lo tanto, teniendo en cuenta los hallazgos en esta paciente, considero que estamos frente a una infección del sistema nervioso central.

Con respecto al diagnóstico de las etiologías bacterianas más frecuentemente implicadas (neumococo, meningococo, haemophilus y listeria) la PCR tiene una sensibilidad del 70-94% con una especificidad cercana al 100%. En cuanto a la prueba del látex, la sensibilidad para detectar infección por neumococo es de 69-100%, meningococo de 50-93% y haemophilus de 78-100%.

Durante la internación la paciente desarrolló lesiones cutáneas en forma de vesículas y costras, con distribución multimetamérica. Teniendo en cuenta el compromiso meníngeo, planteo al **virus de la varicela zóster** como otra entidad a tener en cuenta. La lesión cutánea por este virus puede adquirir 2 formas clínicas: una forma cutánea generalizada que constituye la varicela (primoinfección) y una forma localizada en los dermatomas denominada herpes zóster. En los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor la infección tiende a ser más severa, con mayor incidencia de diseminación cutánea y visceral, pudiendo afectar al sistema nervioso central. En la literatura hay múltiples trabajos que muestran asociación entre lupus y varicela zóster. Esta infección se presenta en alrededor del 8,5% de los pacientes con LES, asociándose principalmente con la presencia de bajos niveles de interferón. Un trabajo publicado en el año 1995 realizado en Estados Unidos reunió 321 pacientes lúpicos, de ellos un 15% presentaron herpes zóster. Entre los factores de riesgo se encontraban el tratamiento inmunosupresor (ciclofosfamida, azatioprina), la presencia de nefritis lúpica o de enfermedad maligna. Otro trabajo revela 8 pacientes con PCR positiva en LCR para virus de varicela zóster, de éstos 7 presentaron rash cutáneo, y 5 lo desarrollaron entre 5-6 días después del inicio de los síntomas neurológicos (3 y 4).

Otro interrogante que me surge luego del análisis de este caso es: ¿qué condiciones hacen del lupus un factor predisponente a infecciones? El lupus presenta alteraciones a distintos niveles que predisponen a infecciones, principalmente a nivel del sistema de complemento, de la función de los polimorfonucleares, de la inmunidad humoral, de la inmunidad mediada por células y de la función esplénica. Un trabajo publicado en el año 2004 establece la asociación entre la disminución de las células T Cd4 y la mayor incidencia de herpes zóster en pacientes con lupus eritematoso sistémico (5).

En cuanto a la indicación de la realización o no de una punción lumbar de control, cabe destacar que la misma estaría indicada ante la falta de mejoría clínica a las 48 horas del tratamiento, infección por bacilos gram negativos y fiebre persistente por más de 8 días. Dado que la paciente no presentaba ninguna de estas características, la misma no tendría indicación.

Frente a este cuadro clínico, considero acertado la decisión de indicar tratamiento antibiótico y antiviral empírico inicial. Con respecto a la elección de antibióticos hay que señalar que las guías de la IDSA

recomiendan incluir vancomicina para cubrir al neumococo resistente. En base a esta recomendación, me pregunto si la misma debe aplicarse en nuestro medio. Muchos autores recomiendan asociar este antibiótico cuando las cepas resistentes a las cefalosporinas de 3° generación superan el 5%. En nuestro hospital en el año 2008 hubo aislamiento de neumococo en 16 pacientes, 81% fueron sensibles a penicilina, mientras que el 19% fueron resistentes. Nuestro país forma parte del programa para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Entre los años 2008-2009 se realizó en el Hospital Malbrán un estudio que midió la resistencia a beta-lactámicos en Argentina, encontrando una resistencia a penicilina cercana al 28%, y una resistencia a cefalosporinas de 3° generación cercana al 5%. En base a lo antedicho, considero que el uso de vancomicina como parte del tratamiento empírico de la meningitis bacteriana debe basarse en la epidemiología del centro tratante.

En conclusión, considero que estamos frente a una paciente lúpica con un cuadro compatible con meningitis, cuyas etiologías más probables son la bacteriana y el virus de varicela zoster. Considero adecuado el tratamiento empírico instaurado (dexametasona, ceftriaxona, ampicilina y aciclovir).

Como conductas planteo realizar tratamiento completo con aciclovir y antibióticos endovenoso; evaluar junto con reumatólogo tratante la terapéutica según evolución y aguardar los resultados de PCR de VVZ en LCR y el laboratorio inmunológico (antiADN, complemento). Dado el uso de corticoides, recomendaría la realización de profilaxis de osteoporosis con la administración de calcio y vitamina D. Además considero importante la promoción de programas de vacunación y la vigilancia epidemiológica.

Bibliografía

- 1- Spanos A, Harrell F. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA. 262(19):2700-7.1989
- 2- Bouza Cordero, R. Significado de la eosinofilia en el líquido cefalorraquídeo. Clinic Inf Dis. 2008
- 3- Kohei N, Yoshifumi T. High incidence of herpes zóster in patients with systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases 1990; 49: 630-633.
- 4- Ugo, K, Goura K. Clinical Features of Viral Meningitis in Adults: Significant Differences in Cerebrospinal Fluid Findings among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster Virus, and Enterovirus Infections. Departments of Infection and Tropical Medicine and Virology, United Kingdom. 2009.
- 5- Bértola D. Controversias en meningitis aguda bacteriana: uso empírico de vancomicina. XIV Jornadas de Medicina Interna para el Litoral, IX Jornadas Internacionales de Medicina para el Litoral, IV Congreso Internacional de Medicina Interna. Junio de 2011.
- 6- Allan R., Tunkel B. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. IDSA guidelines. 2004.

7- Eld, M. Treatment of bacterial meningitis. NEJM. 1997.