



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° 202

11 de marzo de 2010

Mujer embarazada de 16 años con cefalea, fiebre y vómitos

Presenta: **Dra. María Virginia Vadalá**

Discute: **Dr. Nicolás Frigieri**

Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**

Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Motivo de consulta: Cefalea y fiebre

Enfermedad actual:

Comienza 15 días previos a la consulta con cefalea holocraneana, de tipo pulsátil, que cedía parcialmente con AINEs. Del mismo tiempo de evolución refiere náuseas y vómitos, de tipo alimenticios, en número de 3 a 4 episodios por día.

Una semana previa al ingreso agrega fiebre de 38°C, presentando 1 registro diario, que cedía con paracetamol.

En las últimas 24 horas aumenta de intensidad la cefalea, persistiendo los vómitos. Por dicho motivo consulta en nuestro hospital.

Antecedentes personales:

- Marzo 2004: internación en Hospital Provincial por cuadro de poliartralgias, con signos de sinovitis y nódulos subcutáneos a nivel de miembros superiores. Se realizan los siguientes estudios:
 - o Biopsia de nódulo subcutáneo: Material marcadamente alterado y fijación inadecuada, que evidencia hipodermis predominantemente septal, con actividad inflamatoria intensa y probable compromiso vascular.
 - o Laboratorio inmunológico:
 - § FAN (-)
 - § Ac AntiADN (-)
 - § Complemento: dentro de valores normales
 - o Se interpreta como Artritis Reumatoidea Juvenil y comienza tratamiento con prednisona 5 mg/día, que posteriormente suspende.
- Agosto 2004: Laboratorio inmunológico:
 - o FR: 14,7 UI/mL (VN: 0 - 14)
 - o FAN (+), patrón moteado

- Entre marzo de 2005 y agosto de 2008 presentó 4 episodios de similares características al cuadro actual (cefalea, fiebre y vómitos), en ocasiones con compromiso motor y sensitivo de hemicuero izquierdo, hallando en RMN de cerebro lesiones compatibles con isquemia. En todos los cuadros presentó mejoría con pulso de corticoides.
- Realiza tratamiento con prednisona a dosis variables y topiramato hasta 1 mes previo al ingreso, que la suspende por intolerancia
- Actualmente cursa primera gesta de 12 semanas. Niega embarazos o abortos previos.
- Serología para HIV, VHC, VHB y VDRL negativas (enero 2010)
- Alergia a penicilina

Examen físico:

Vigil, orientada en tiempo, persona y espacio.

Signos vitales: PA: 100/60mmHg; FC: 76 lpm; FR: 16 cpm; T: 36,2°C

Cabeza y cuello: Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Mucosas húmedas. Orofaringe sin lesiones.

Ap. Respiratorio: Respiración costo abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Ap. Cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplos ni ruidos patológicos.

Abdomen: RHA presentes. Blando, depresible e indoloro. No se palpan visceromegalias. Traube libre. Timpanismo conservado.

Miembros: Tono, trefismo, fuerza, sensibilidad, pulsos y temperatura conservados. Sin edema ni adenopatías palpables.

Neurológico: Funciones superiores conservadas. Hemianopsia temporal izquierda (secular). Resto del examen de pares craneales, sensibilidad y motilidad activa sin alteraciones. Limitación a la flexo-extensión a nivel de columna cervical. Signos de Kerning y Brudzinky negativos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Respuesta plantar flexora bilateral.

Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 4	Día 5
Hematocrito (%)	40	31	31	30
Hemoglobina (g/dL)	14	11	10,5	10
Glóbulos blancos/mm ³	14.000	12.600	10.590	9.000
Plaquetas/mm ³	411.000	367.000	408.000	394.000
TP (segundos)	14			
KPTT (segundos)	27			
Glucemia (mg/dL)		88		108
Uremia(mg/dL)		16	11	26
Creatininemia (mg/dL)		0,4	0,3	0,2
Natremia (mEq/L)		141	141	141
Potasemia (mEq/L)		3,8	3,5	3,5
Bilirrubinemia total (mg/dL)		0,6		
TGO (UI/L)		18		
TGP (UI/L)		9		
FA (UI/L)		221		
GGT (UI/L)		34		
Colinesterasa (UI/L)		4670		
VES (mm/1 ^a hora)	108			
pH		7,36	7,37	
pCO ₂ (mmHg)		29		
pO ₂ (mmHg)		156		
EB (mmol/L)		-8	-6	
HCO ₃ st (mmol/L)		18		
HCO ₃ r (mmol/L)		16	18	
% saturación Hb (%)		99		

Orina completa: Ambar. Turbia, pH 6; Densidad 1030; Proteínas ++; glucosa no contiene; cuerpos cetónicos +++; pigmentos biliares +; hemoglobina vestigios. Sedimento: Hematíes aislados; abundantes leucocitos; regular cantidad de células epiteliales; regular cantidad de piocitos; no se observan cilindros.

Estudio de la coagulación:

- Tiempo de protrombina: 12" (VN: 11")
- Tasa de protrombina: 56 % (VN: 70 - 120 %)
- KPPT: 30" (VN: 30")
- Tiempo de trombina: 12" (VN: 12")
- Lisis de euglobina: negativo
- Test de Russell: 40" (VN:38")
- Test de Exner: 92" (VN: 70 - 120")
- No se detectan anticuerpos anticoagulantes lúpicos.

Laboratorio inmunológico:

- FAN (-)

- ANCA (-)
- Anticuerpos anticardiolipinas IgM e IgG negativos

Electrocardiograma: Ritmo sinusal regular, frecuencia cardiaca: 75 lpm; AQRS: + 30°, PR 0,16 segundos, QRS: 0,08 segundos, QT: 0,36 segundos.

Radiografía de tórax (Ver imagen 1): Sin alteraciones pleuro-parenquimatosas. Índice cardiotorácico conservado.

Ecografía tocoginecológica: Feto único vital, móvil. 12,6 semanas de gestación.

Ecocardiograma 2D:

- Cavidades ventriculares de tamaño normal
- Espesor, motilidad y engrosamiento parietal normales
- Función sistólica ventricular izquierda normal (FEY: 68%)
- Diámetro de AI y raíz aortica normales
- Estructuras valvulares sin alteraciones. Sin imágenes compatibles con vegetaciones
- Pericardio y cavidad pericárdica sin alteraciones

Resonancia Magnetica Nuclear de cerebro y AngioRMI:

- Isquemia silviana aguda
- Borramiento de surcos en hemisferio cerebral derecho
- Asimetría en ventrículos laterales
- Obstrucción de arteria cerebral anterior (angioRMI)

Estudios bacteriológicos:

- Hemocultivos (2): directo negativo
- Urocultivo: directo levaduras

Evolución:

A las 12 hs del ingreso la paciente agrega paresia braquiocrural izquierda (4/5).

Se decide internación en UTI para comenzar pulsos de metilprednisolona. También se inicia anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y antiagregación. Desaparecen los síntomas luego de la realización de pulsos con corticoides. Persiste la paresia braquiocrural izquierda.

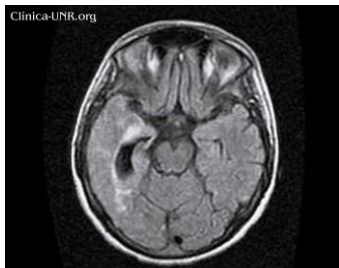
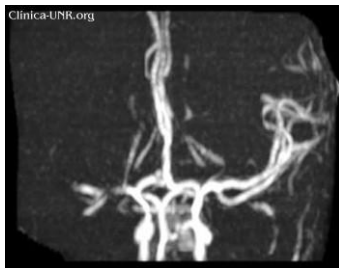
En el primer día de internación presenta un registro febril. Se realiza nuevo análisis de orina, en donde presenta leucopocituria y abundantes gérmenes. Comienza tratamiento con ceftriaxona previa toma de cultivos.

Durante la internación permaneció hemodinamicamente estable, normotensa y afebril. Por buena evolución pasa a Sala General.

Estudios pendientes:

- o Definitivo de cultivos
- o Informe definitivo RMN
 - o Resto de laboratorio inmunológico

Imágenes



Discusión del caso clínico

Estamos ante el caso de una paciente mujer de 17 años, que como antecedente en su historia clínica presenta diagnóstico de artritis reumatoidea juvenil en el año 2004, que desde esa fecha hasta la actualidad presentó 4 episodios vasculares isquémicos a nivel de SNC. Actualmente ingresa por un cuadro de 15 días de evolución, caracterizado por náuseas, vómitos alimenticios, cefaléa holocraneana, pulsátil e intensa que respondía a AINES, acompañada de registros febriles diarios los cuales cedían con paracetamol. Se realiza una RNM que presenta imágenes isquémicas agudas a nivel del territorio silviano derecho, que en la secuencia de angio RNM presenta un stop a nivel de la arteria cerebral media con dilatación post obstrucción y falta de circulación distal. Todo este cuadro se presenta en el contexto que nuestra paciente cursa un embarazo de 14 semanas.

Como datos guía para el desarrollo de mi discusión tomaremos la edad de nuestra paciente, el antecedente previo de artritis reumatoidea juvenil, los episodios vasculares isquémicos anteriores junto con las imágenes actuales compatibles con isquemia cerebral aguda a nivel del territorio de irrigación de la arteria cerebral media.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes jóvenes tienen una incidencia anual que varía entre el 0,6 - 8 casos nuevos cada 100000 habitantes, siendo más frecuente en varones que en mujeres. Dentro de las causas que producen este cuadro tenemos:

- **Cardíacas:** FA, mixoma auricular, foramen oval permeable, endocarditis.
- **Hematológicas:** Anemia falciforme, déficit proteína C y S, mutación G20210, síndrome antifosfolípidos
- **Vasculopatías:** Disección arterial, arteriopatía cerebral transitoria, Moyamoya, vasculitis
- **Metabólicas:** Enfermedad de Fabry, enfermedad ligada al cromosoma X, homocisteinuria
- **Ingestión de drogas:** Cocaína

Si bien las causas más frecuentes de ACV isquémicos en pacientes jóvenes son las cardioembólicas en un porcentaje del 60 % de los casos según los reportes existentes, pero teniendo en cuenta las características del cuadro clínico y los antecedentes de nuestra paciente, me voy a detener en las causas **vasculopáticas**.

Dentro de las causas **vasculopáticas**, tenemos diferentes patologías que pueden causar ACV isquémicos en pacientes jóvenes, como son la *disección arterial*, *arteriopatía cerebral transitoria*, la enfermedad de *Moyamoya* y las *vasculitis*.

Dado los antecedentes y la enfermedad actual de nuestra paciente, centraremos la atención en las causas vasculíticas.

Las vasculitis que afectan al SNC las podemos diferenciar según las causas en primarias y secundarias:

- **Primarias**

- Arteritis Takayasu
- Arteritis de células gigantes
- Poliarteritis nodosa
- Enfermedad de Kawasaki
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Angitis primaria del SNC

- **Secundarias**

- Autoinmunes: LES, AR, SAF, enfermedad mixta tejido conectivo
- Infecciosas: HIV, TBC, sífilis, micosis, varicela, enterovirus.

Volviendo a nuestra paciente, consideraré la artritis reumatoidea (AR), enfermedad inflamatoria, de origen autoinmune, de comienzo insidioso, con un cuadro clínico caracterizado por poliartritis, simétrica y aditiva, que suma articulaciones a medida que la enfermedad progresa. Desde el punto de vista inmunológico, la presencia o no de factor reumatoideo (FR) divide a esta enfermedad en sero (+) y sero (-), siendo las sero (-) de mejor pronóstico. Las formas sero (+) se presentan en el 70 % de los casos, presentando además de los síntomas articulares manifestaciones cutáneas, vasculitis y afectación de los demás órganos de la economía. Dentro de las variantes de la AR se encuentra la AR juvenil, que se caracteriza por presentar artritis continua y persistente de una o más articulaciones en menores de 16 años y con una duración mínima de los síntomas de 6 semanas. Tiene 3 formas de presentación, una poliarticular, la más frecuente, afectando 5 articulaciones o más, la forma oligoarticular, si afecta 4 articulaciones o menos y la forma sistémica o enfermedad de Still, que se caracteriza por la presencia de fiebre, rash cutáneo linfadenopatiar y hepatoesplenomegalia, asociadas al cuadro articular. El diagnóstico de esta enfermedad se realiza por una serie de criterios establecidos por el American College of Rheumatology, los cuales son válidos siempre y cuando se descarten otras patologías reumatológicas, infecciosas o neoplásicas. Me surge el interrogante de si nuestra paciente verdaderamente presentó una AR juvenil ya que no puedo descartar otra patología reumatológica asociada que cause las lesiones vasculares isquémicas a nivel de SNC.

Las vasculitis primarias que afectan al SNC son la *arteritis de Takayasu*, *poliarteritis nodosa*, *arteritis de células gigantes*, *enfermedad de Kawasaki*, *púrpura de Henôch-Schonlein* y la *angitis primaria del SNC*.

Si bien las vasculitis más frecuentes en pacientes jóvenes son la enfermedad de *Kawasaki* y la *púrpura*

de Henôch-Schonlein, es excepcional la afectación del SNC sin el compromiso de otros órganos previamente, por lo que considero que es un diagnóstico alejado. La *angitis primaria del SNC* y la *arteritis de células gigantes* se presentan con mayor frecuencia en pacientes adultos, por lo que considero alejada la posibilidad de que nuestra paciente presente alguna de estas vasculitis.

Con respecto a la panarteritis nodosa (PAN), es una vasculitis necrotizante de pequeños y medianos vasos que afecta preferentemente a hombres, con una edad que varía entre los 40 y 60 años, pero hay reportes en la bibliografía de pacientes jóvenes en los cuales se realizó el diagnóstico de esta enfermedad. Clínicamente, puede comenzar como un cuadro inespecífico de fiebre mialgias y artralgiás, que posteriormente puede agregar lesiones cutáneas, renales, cardíacas, musculares, gastrointestinales, SNC y SNP. La afectación del SNC se ve aproximadamente en un 10% de los pacientes que presentan PAN. La incidencia de la enfermedad varía entre 4-9 casos por millón de habitantes, haciendo esta patología muy infrecuente. Creo que la afectación vascular del SNC en la paciente por esta enfermedad es muy poco probable, ya que es joven, mujer y que no reúne los criterios diagnósticos.

Otra de las vasculitis primarias que afectan al SNC se encuentra la arteritis de Takayasu, la cual es una vasculitis de etiología aún desconocida, con una incidencia anual de 1.2-2.6 casos nuevos por millón de habitantes. Afecta por lo general a mujeres jóvenes en un rango de edad que varía de los 10 a los 40 años. Compromete grandes y medianos vasos, principalmente la aorta y sus ramas, siendo la arteria subclavia la más afectada en un 93%, seguido por la carótida primitiva con un porcentaje del 58%. Dichos datos fueron obtenidos de un estudio, donde se observó qué vasos estaban afectados con mayor frecuencia al momento de la realización de los estudios angiográficos. En lo que hace a la patogenia, es una panarteritis, ya que presenta infiltrado mononuclear y de células gigantes en toda la estructura del vaso sanguíneo afectado, produciendo proliferación de la íntima con fibrosis, cicatrización y neovascularización de la media, rotura y degeneración de la elástica. Esto produce no sólo la obstrucción del vaso, sino la posibilidad de formación de dilataciones aneurismáticas. Clínicamente, el comienzo puede ser insidioso e inespecífico, previo a la aparición de síntomas relacionados con los órganos afectados, los cuales pueden presentarse años después del comienzo de los primeros síntomas. En un 50% de los casos, la enfermedad comienza con un cuadro inespecífico de fiebre, mialgias y artralgiás, y posteriormente síntomas relacionados con la afectación de los vasos sanguíneos. Lo más frecuente de observar es dolor y claudicación en miembros superiores, como así también vértigos, cefalea, convulsiones o lesiones vasculares isquémicas como única manifestación de la enfermedad. Si bien está descripta la afectación de

otros órganos como corazón, pulmón y el aparato gastrointestinal, la frecuencia de compromiso de estos órganos es menor y menos frecuente a la producida por la afectación de los órganos irrigados por la arteria subclavia y carótida primitiva común, que son los vasos más afectados en esta enfermedad. Es importante remarcar que hay reportes en la bibliografía consultada, en la que pacientes cuyo cuadro había sido diagnosticado como AR juvenil al comienzo, en la biopsia de lesiones cutáneas se observaron lesiones compatibles con vasculitis a nivel de los pequeños vasos, dando años después manifestaciones clínicas y diagnóstico de arteritis de Takayasu.

Con respecto a datos de laboratorio hallados en esta enfermedad, no hay analítica específica que oriente al diagnóstico de la enfermedad, sólo valores de PCR, VES y alfa 2 globulina elevados, siendo los valores de laboratorio inmunológico no específicos y más frecuentemente negativos.

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, la prednisona 45-60 mg/día reduce los síntomas, pero no existen estudios convincentes de que mejore la supervivencia. Se vio que durante los signos y síntomas agudos, la combinación de glucocorticoides junto con en tratamiento quirúrgico o angioplástico de los vasos estenosados ha mejorado considerablemente el desenlace. También se redujo la morbilidad al reducir los riesgos de apoplejía, corregir la HTA por la estenosis renal y mejorar la irrigación de las vísceras y extremidades isquémicas. Vale aclarar que sólo se deben operar las arterias cuando se ha regulado el proceso inflamatorio con tratamiento médico.

Hay un porcentaje considerable, cercano al 50%, que no responden a glucocorticoides o se deben mantener dosis altas durante periodos prolongados. En esos casos, la combinación de corticoides con metotrexate o azatioprina ha producido resultados alentadores.

La American College of Rheumatology estableció una serie de criterios diagnósticos, en los cuales la presencia de 3 de los 6 criterios establecidos, tuvo una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 90% y 97% respectivamente.

Volviendo al cuadro clínico de nuestra paciente, que inicialmente presentó un cuadro de poliartalgias, lesiones cutáneas, fiebre y cefalea asociadas a lesiones isquémicas del SNC, que presento 3 episodios de similares características al actual en los últimos 5 años, que al examen físico se constata una diferencia de PA de 10 mmhg, que mejora con glucocorticoides y ante la falta de un estudio completo del árbol vascular, considero a esta enfermedad un diagnóstico probable.

Como conclusión, creo que estamos ante una enfermedad inmunológica, sin poder determinar de cuál se trata. Probablemente estemos frente a una vasculitis, que afecta a SNC, pero que ante la falta de un estudio completo del árbol vascular no puedo descartar que afecte a otros órganos de la economía. Estamos ante una enfermedad que presentó mejoría

clínica con glucocorticoides y que probablemente sea remitente.

Como conducta sugiero continuar con prednisona a razón de 1mg/kg/día, continuar con heparina de bajo peso molecular mientras dure el embarazo. Me planteo la posibilidad de comenzar con azatioprina, más allá de que sea una droga clase D en el embarazo.

Pasadas las 16 semanas de embarazo, realizar una nueva RNM y angio RNM de cráneo, aorta y sus ramas; y si estos no son concluyentes luego del parto, realizar una TC multislice para estudiar el estado de sus vasos sanguíneos.

Bibliografía:

- 1- Michael C. Sneller, Carol A. Langford, Anthony S. Fauci, cap 306 Harrison principios de medicina interna 16 th edición
- 2- Giroud, M, Lemesle, M, Gouyon, JB, et al. Cerebrovascular disease in children under 16 years of age in the city of Dijon, France: A study of incidence and clinical features from 1985 to 1993. *J Clin Epidemiol* 1995; 48:1343.
- 3- Dedeoglu, F, Sundel, RP. Vasculitis in children. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33:555
- 4- WP, Bloch, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1065.
- 5- Bowyer, S, Mason, WH, McCurdy, DK, Takahashi, M. Polyarteritis nodosa (PAN) with coronary aneurysms: the Kawasaki-PAN controversy revisited. *J Rheumatol* 1994; 21:1585.
- 6- Benseler, SM, Silverman, E, Aviv, RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1291.
- 7- Marcushamer, J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93:94.
- 8- Arend, WP, Michel, BA, Block, DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129.
- 9- Valsakumar, AK, Valappil, UC, Jorapur, V, et al. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793.
- 10- Sato, O, Conn, DL. Polyarteritis and microscopic polyangiitis. In: *Rheumatology*, Klippel, JH, Dieppe, PA (Eds), Mosby, St Louis, 2003.