



Foto A. Nice

HAGA SU DIAGNÓSTICO

CEFALEA, FIEBRE Y LUPUS

Dres. Nazarena Martin, Julieta Lisso, Ignacio Mackinnon, Miguel Maxit

Una mujer de 21 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico (LES) consultó por cefaleas y fiebre. El LES llevaba 10 años de evolución y al momento del diagnóstico tuvo manifestaciones articulares, mucocutáneas y renales. En la evolución desarrolló hipertensión arterial, dislipemia, síndrome nefrótico e insuficiencia renal. La última biopsia renal realizada tres meses antes, había mostrado una glomerulonefritis mesangiocapilar clase IV de la OMS, por lo cual se comenzó tratamiento con prednisona 40 mg/día, y pulsos mensuales de ciclofosfamida, el último de los cuales fue realizado ocho días antes de la consulta.

Se presentó con un cuadro de cefalea frontal de dos días de evolución, que cedió parcialmente con analgésicos comunes, aumentando luego su intensidad y agregando posteriormente, fotofobia, náuseas y fiebre de 39° C. En la evaluación de ingreso estaba afebril, normotensa y eupneica. El examen físico sólo reveló como dato positivo una ligera rigidez de nuca. La analítica arrojó 33% de hematocrito, 6700 glóbulos blancos, 327.000 plaquetas, creatinina 1,42 mg/dl, glucemia 126 mg/dl e ionograma normal. Se tomaron muestras de hemocultivos y urocultivo, que fueron negativos. La re-

acción de Mantoux fue negativa. Se obtuvo por punción lumbar un líquido cefalorraquídeo (LCR) incoloro de ligero aspecto opalescente, con sobrenadante límpido, glucorraquia 48 mg/dl, albúmina 0,03 g/l, leucocitos 180 por mm³ con 80% de neutrófilos segmentados y 20% de linfocitos. Directo negativo para gérmenes comunes, micológico, BAAR, y tinta china. Los anticuerpos antinucleares (ANA) y C3 y C4 no eran dosables en LCR. Las radiografías de tórax y senos paranasales no presentaron alteraciones. Se realizó fondo de ojo y examen otoscópico, ambos normales. Se inició cobertura antibiótica con amoxicilina y ceftazidime 2 g cada 8 hs IV. La paciente evolucionó sin fiebre, con resolución progresiva de la cefalea, fotofobia y rigidez de nuca. Se realizó una segunda punción lumbar 3 días después del ingreso que mostró un líquido rosado, aspecto opalescente, sobrenadante incoloro, glucorraquia 86 mg/dl, albumina 0,1 g/l, cloruros 129 mEq/l, leucocitos 2 por mm³, linfocitos 100%. El examen directo para gérmenes comunes, micológico y tinta china fue negativo. Dada la evolución favorable tanto clínica como del LCR, se decidió suspender tratamiento antibiótico. Los cultivos fueron negativos. Al interrogatorio dirigido la paciente negaba el uso previo de antibióticos. Había tomado dos dosis de ibuprofeno 400 mg, 48 y 36 horas antes del ingreso, que había utilizado como analgésico para la cefalea.

DIAGNÓSTICO

Meningitis por ibuprofeno

La evaluación de pacientes con meningitis y lupus eritematoso sistémico (LES) es una tarea desafiante. Incluye a meningitis por gérmenes comunes, aséptica y por microorganismos de etiología infrecuente asociados a inmunosupresión. La meningitis aséptica inducida por drogas (MAID) es diagnosticada cuando otros agentes son descartados y cuando la relación temporal con un fármaco asociado a MAID es detectada^{1,2}.

Los pacientes con LES y enfermedades del tejido conectivo parecen estar predispuestos a MAID asociada con drogas antiinflamatorias no esteroides (DAINES), siendo ibuprofeno la droga más frecuente³.

En este caso, dado que los cultivos del LCR fueron negativos en dos oportunidades; que no mostró evidencias de meningitis lúpica y la fuerte asociación reportada en la bibliografía, se interpretó el cuadro como meningitis inducida por ibuprofeno.

El reconocimiento y diagnóstico de meningitis inducida por ibuprofeno (MIPI) es importante ya que es una causa tratable. La suspensión de la droga mejora el cuadro y las recurrencias pueden ser prevenidas³.

Nuestra paciente cumple las condiciones necesarias para MAID, ya que alcanza los siguientes criterios: una relación temporal con la ingesta de la droga, pleocitosis del LCR, cultivos negativos, ausencia de cualquier otra explicación para meningitis, y la resolución del síndrome al retirar la droga². En esta paciente no se justifica un redeseño ante la droga ofensora para confirmar el diagnóstico de MAID ya que la misma no es considerada vital, y puede ser sustituida¹.

Un cuadro meníngeo característico: cefalea, fiebre y meningismo fueron los síntomas iniciales. No presentó cambios en el estado mental ni los hallazgos menos frecuentes asociados a MAID, como rash, artralgias, mialgias, edema facial, adenomegalias ni alteraciones del hepatograma^{1,2}.

En este caso la fiebre se desarrolla a las 48 horas. En la MIPI el intervalo entre la exposición y el inicio de los síntomas varía entre varios minutos a meses³⁻⁷. Dos comprimidos fueron suficientes para desencadenar el cuadro meníngeo; dosis tan pequeñas han sido descritas como causa de MIPI⁸⁻¹⁰.

Las manifestaciones de la MAID son similares a las meningitis por otras etiologías y la distinción en base al cuadro clínico solo, no es posible².

El diagnóstico diferencial de MAID, es amplio e incluye causas infecciosas. Un síndrome meníngeo acompañado por pleocitosis neutrofilica sugiere meningitis bacteriana aguda, la cual necesita ser descartada por cultivo. En casos donde la meningitis bacteriana es probable, se sugiere, comenzar tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, hasta que los estudios del LCR estén disponibles².

Entre los diagnósticos más difíciles de distinguir se

consideran la meningitis viral y la meningoencefalitis lúpica. La primera es importante en términos de frecuencia, aunque menos crítica en cuanto a pronóstico y manejo. El perfil del LCR ocasionalmente evidencia un predominio de neutrófilos en etapas tempranas de la infección, aunque usualmente vira a predominio linfocitario en 48 h. La glucorraquia usualmente es normal. El tiempo de recuperación después de la suspensión de la droga puede ser útil, ya que es rápida en la MAID (1-5 días) mientras que toma 10 a 14 días en la meningitis viral². Como en el caso presentado, es necesario tener en mente, otras causas no infecciosas de meningitis aséptica, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad subyacentes. A diferencia de MAID, la celularidad del LCR en la meningitis lúpica es usualmente linfocítica (<50 células) y está acompañada de otros datos consistentes con un brote de lupus^{11,12}. El rápido inicio y resolución de los signos y síntomas, tanto como la falta de datos de actividad lúpica, especialmente la caída en los niveles de complemento sérico, argumentan en contra de exacerbación del LES³.

El LCR de pacientes con MAID típicamente muestra pleocitosis de cientos a miles de células por milímetro cúbico, a predominio de neutrófilos, valores normales a bajos de glucosa, e incremento en los valores de proteínas. El análisis del LCR en los episodios recurrentes, revela pleocitosis neutrofilica con tendencia a ser más pronunciada con episodios subsecuentes. El contenido de proteínas aumenta significativamente durante el segundo o tercer episodio con respecto al primero. No hay cambios en el contenido de glucosa, recuento diferencial, en el período de latencia, ni tasa de recuperación. La evolución es excelente con la suspensión de la droga ofensora, y usualmente no deja secuelas, aún con exposiciones repetidas¹.

El LES es la condición subyacente más frecuentemente asociada con MAID, con una marcada predominancia femenina (90%)². Si bien la migraña ha sido propuesta como factor predisponente en MIPI^{13,14} el análisis retrospectivo de los casos no permite determinar su exacta asociación.

El mecanismo patogénico de MAID no está completamente entendido. La mayoría de los autores está a favor de un mecanismo de hipersensibilidad (especialmente tipo 1, 3 y 4). En el caso de los DAINES, parece claro que la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa no está involucrada, y que la penetración al LCR no es un mecanismo relevante dado que es similar para todos ellos^{5,7,15}. Datos a favor de una reacción de hipersensibilidad son: la relación temporal entre la ingesta de la droga y el desarrollo de la meningitis, la exposición previa a la droga ofensora la desaparición de los síntomas después de su discontinuación y la presencia de signos alérgicos tales como edema facial, conjuntivitis y rash.

En aquellos pacientes que desarrollan meningitis en su primer exposición a las DAINES, se ha sugerido que

un contacto previo con una sustancia que tenga reacción cruzada con la droga ofensora, podría haber mediado la sensibilización¹⁶. Otros autores han concluido que la MIPI es un proceso inmune humoral antígeno-específico confinado al sistema nervioso central, donde la droga podría potenciar la actividad de autoanticuerpos preexistentes, resultando en fijación del complemento y desarrollo de meningitis aguda¹⁷.

Existen cuatro categorías mayores de drogas que causan MAID, los AINES, antibióticos, inmunoglobulinas endovenosas y los anticuerpos OKT3. Otros agentes menos frecuentemente reportados son las vacunas, sustancias intratecales, carbamacepina, ranitidina, sulfasalazina e indinavir, entre otros. En cuanto a las drogas inmunosupresoras, solo existe reporte de 2 pacientes con LES quienes desarrollaron reacción meníngea después del tratamiento con azatioprina, pero ambos pacientes tenían evidencia clínica y de laboratorio de LES activo¹⁸.

Las DAINES representan la categoría más reportada, ocho han sido implicados (ibuprofeno, sulindac, naproxeno, tolmetina, diclofenac, ketoprofeno, piroxicam y salicilatos)¹. Los pacientes con LES y otras enfermedades del tejido conectivo parecen estar predisuestos a MAID asociada a DAINES, siendo el ibuprofeno la droga más frecuentemente citada.

Considerar en los diagnósticos diferenciales de todo síndrome meníngeo a las MAID e interrogar en forma dirigida por las drogas que se conocen asociadas, debe ser una práctica siempre presente.

El reconocimiento y diagnóstico de meningitis inducida por ibuprofeno es importante ya que es una causa tratable. La suspensión de la droga mejora el cuadro y las recurrencias pueden ser prevenidas^{1,2}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Saf* 2000;22:215-26
2. Moris G, Garcia-Monco JC. The challenge of drug-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1999;159:1185-94
3. Widener HL, Littman BL. Ibuprofen- induced meningitis in systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1978; 239:1062-4
4. Wasner CK. Ibuprofen, meningitis and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1978; 5:162-4
5. Samuelson CO, Williams HJ. Ibuprofen- associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. *West J Med* 1979; 131:57-9
6. Colamarino R, Soubrier M, Zenut-Leaud M, Prudat M, Tournillac M, Bussiere JC. Aseptic meningitis caused by ibuprofen (Nurofen) in connective tissue disease. *Therapy* 1993;48:516-8
7. Ruppert GB, Barth WF. Ibuprofen hypersensitivity in a systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1981; 74:241-3
8. Katona BG, Wigley FM, Wlaters JK, Caspi M. Aseptic meningitis from over-the-counter ibuprofen. *Lancet* 1988;1:59
9. Durback MA, Freeman J, Schumacher HR. Recurrent ibuprofen induced aseptic meningitis: third episode after only 200 mg of generic ibuprofen. *Arthritis Rheum* 1988;31:813-5
10. van der Zwan A, van Dam JG. Ibuprofen meningitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1613-4
11. Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1975;35:398-406
12. Canoso JJ, Cohen AS. Aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1975;18:369-373
13. Lawson JM, Grady MJ. Ibuprofen- induced aseptic meningitis in a previously healthy patient. *West J Med* 1985; 143:386-7
14. Mandell BF, Raps EC. Severe systemic hypersensitivity reaction to ibuprofen occurring after prolonged therapy. *Am J Med* 1987;82:817-20
15. Hoffman M, Gray RG. Ibuprofen- induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1982;1:128-30
16. Ballas ZK, Donta ST. Sulindac-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med* 1982;142:165-6
17. Chez M, Sila CA, Ransohoff RM, Longworth DL, Weida C. Ibuprofen-induced meningitis; detection of intrathecal IgG synthesis and immune complexes. *Neurology* 1989;39:1578-80
18. Sergeant JS, Lockshin MD, Klemper MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus: therapy and prognosis. *Am J Med* 1975;58:644-54



Abundancia. Andrea Bonorino