

COLAGENOPATIA Y MENINGITIS ASEPTICA RECURRENTE EN UNA PACIENTE DE 88 AÑOS

FERNANDO J. VAZQUEZ, YUQUERI BEGUELIN, NATALIA SCHUTZ, LUIS M. MAYORGA

Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires

Resumen La meningitis aséptica recurrente (MAR) en ancianos es rara y generalmente es secundaria a drogas. Su asociación a colagenopatías en ancianos ha sido raramente informada. El Síndrome de Sjögren (SS) en ocasiones afecta el sistema nervioso central, pero la MAR asociada a SS es rara en este grupo etario. Se presenta una paciente de 88 años, autoválida, con antecedentes de xerostomía, xeroftalmos, Raynaud, disfagia y agrandamiento parotídeo recurrente autolimitado. En el año 2001 cursó una meningitis linfocítica y evolucionó con recuperación completa. Un año después volvió a presentar una meningitis linfocítica aséptica. Se descartaron causas infecciosas. Se demostró FAN 1/160 con patrón nucleolar moteado, Ac anti Ro y anti RNP positivos y anticoagulante lúpico positivo. Se confirmó sequedad ocular y la biopsia de labio fue compatible con SS. Evolucionó con resolución completa en 10 días sin tratamiento. Se interpretó como una enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) con síntomas predominantemente de SS, que cursó una MAR en su forma pura. La EMTC y el SS deberían ser considerados entre los diagnósticos diferenciales de la MAR, inclusive en ancianos.

Palabras clave: síndrome de Sjögren, meningitis recurrente, meningitis aséptica, enfermedad mixta del tejido conectivo, ancianos

Abstract *Colagenopathy and recurrent aseptic meningitis in an 88 year old patient.* Recurrent aseptic meningitis (RAM) infrequent in elderly patients and generally secondary to drugs. Its association with rheumatologic diseases is also seldom reported in the elderly. Sjögren Syndrome (SS) sometimes affects the central nervous system, but the association between recurrent meningitis and SS is rare, specially in this age-group. We present an 88 year-old autovalid patient, with a history of xerostomia, xerophthalmia, Raynaud, dysphagia, and recurrent parotid enlargement. In 2001 she developed a lymphocytic meningitis with a complete remission. A year later, she developed again an aseptic lymphocytic meningitis. We ruled out infeccious causes. We found a FAN titer 1/160 with a nucleolar-mottled pattern, positive anti Ro and anti RNP antibodies and a positive lupus anticoagulant. We confirmed the ocular dryness and the lip biopsy was compatible with the diagnosis of SS. She had a good outcome with a complete remission without treatment in 10 days. We believe that this is a case of mixed connective tissue disease (MCTD) with predominant symptoms of SS, that developed a recurrent meningitis in its pure form. MCTD and SS should be considered in the differential diagnoses of RAM, also in the elderly.

Key words: Sjögren's Syndrome, recurrent meningitis, aseptic meningitis, elderly

La meningitis aséptica recurrente (MAR) es una entidad que suele afectar a adultos jóvenes y tiene diferentes etiologías¹. Las causas más frecuentes son la MAR de Mollaret, la enfermedad de Behcet, la sarcoidosis y las causadas por enfermedades reumáticas^{2, 3, 4, 5}.

En los pacientes ancianos la MAR es infrecuente y generalmente se asocia al uso de antibióticos (ampicilina, cefalosporinas y trimetoprima-sulfametoxazol)⁶ y analgésicos (naproxeno e ibuprofeno)⁷. Si bien en este grupo etario hay descripciones de MAR de Mollaret⁸ y de MAR

en pacientes con enfermedades reumáticas, ambas son situaciones muy infrecuentes.

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad del tejido conectivo producida por infiltración linfocitaria que genera alteraciones sistémicas^{9, 10} y afecta principalmente glándulas exocrinas salivales y lacrimales produciendo xeroftalmia, xerostomía y agrandamiento recurrente de las glándulas.

Puede cursar asociado a manifestaciones de lupus eritematoso sistémico (LES), dermatomiositis, esclerodermia y otras. También puede manifestarse como una acidosis tubular renal, pero la glomerulonefritis (GN) no es habitual, a menos que coexista con crioglobulinas o con LES.

Los síntomas neurológicos son infrecuentes^{5, 6}. Hay descripciones de afectación en forma de déficit motor y de demencia, similar a la enfermedad de Alzheimer, que puede revertir con el tratamiento adecuado^{11, 12}.

Recibido: 9-V-2003

Aceptado: 25-VIII-2003

Dirección postal: Dr. Fernando J. Vázquez, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano, Gascón 450, 1181 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 4958-4454.

e-mail: fernando.vazquez@hospitalitaliano.org.ar

La MAR asociada al SS o a la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) ha sido poco informada, especialmente en su forma pura (en ausencia de otras alteraciones neurológicas); por otro lado, en pacientes ancianos no pudimos encontrar ninguna descripción de esta asociación.

Caso clínico

Paciente de 88 años, autoválida, que se presenta en agosto de 2001 con mareos y caídas con traumatismo de cráneo, sin pérdida del conocimiento, de causa no aclarada. Después de un mes fue internada por fiebre y síndrome confusional.

Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos, la radiografía de tórax fue normal y una TAC de cerebro sin contraste sólo demostró calcificaciones de los ganglios basales, descartando hematomas.

Un ecocardiograma evidenció un derrame pericárdico leve a moderado.

El líquido cefalorraquídeo fue claro, con hipogluorraquia (60/200mg%), hiperproteinorraquia (107mg%), 5 hematíes y 91 leucocitos (85% linfocitos). El Gram y cultivo de bacterias y hongos fueron negativos.

El cuadro evolucionó favorablemente sin tratamiento hasta la recuperación completa en 10 días.

Un año después comenzó con mareos y caídas frecuentes y debió ser reinternada por fiebre (39°C), confusión y escalofríos. El cuadro fue idéntico al del año anterior con fiebre, rigidez generalizada y fluctuación del sensorio y de la confusión sin relación con la curva térmica.

En el interrogatorio a familiares surgieron los siguientes antecedentes de relevancia: xerostomía, xeroftalmos, Raynaud, disfagia y agrandamiento parotídeo recurrente autolimitado en tres oportunidades.

En el laboratorio se destacaba la eritrosedimentación elevada (54mm/h) y una anemia normocítica y normocrómica. La lacticodehidrogenasa, el proteinograma, las enzimas musculares, los leucocitos, las plaquetas, el ionograma y la calcemia fueron normales. A las 48 hs los cultivos de sangre y orina fueron negativos.

En el sedimento de orina tenía 30 hematíes con 100% de dismorfismo y 20% de acantocitos. Por la sospecha de glomerulonefritis se planteó realizar una biopsia renal, pero fue diferida por la edad avanzada y la función renal normal sin proteinuria ni hipertensión arterial. Se decidió monitorear la función renal y la proteinuria y realizar la biopsia en caso de que surgiera alguna alteración.

La radiografía de tórax y la saturación arterial de oxígeno fueron normales, un ecocardiograma informó derrame pericárdico moderado y una TAC de SNC descartó hematomas.

El líquido cefalorraquídeo fue turbio, con hiperproteinorraquia (76mg%), hipogluorraquia (60/150 mg%), hematíes 0 y 49 leucocitos (96% de linfocitos). El Gram y cultivo para bacterias y hongos y la PCR para herpes y tuberculosis fueron negativas.

Se realizó una angiorresonancia que no pudo demostrar la presencia de signos de vasculitis.

Por la sospecha de MAR se realizaron los siguientes estudios serológicos: FAN 1/160 con patrón moteado nucleolar (IF sobre células Hep 2), Ac anti Ro y Ac anti RNP positivos (doble difusión en agar con técnica de Ouchterlony); el anticoagulo-lante lúpico fue positivo.

Los anticuerpos anti ADN, anti Sm, anti La, ANCA, VDRL, crioglobulinas, y las serologías para hepatitis B y C y el HIV fueron negativos.

El resultado del test de Shirmer fue 3 mm en el ojo derecho y 2.5 mm en el izquierdo y el *break up test* fue 1 segundo. Ambos estudios objetivaron la reducción marcada de la secreción de lágrimas.

La biopsia de glándulas salivares menores demostró un infiltrado linfocitario pericanalicular, característico de SS.

La paciente evolucionó favorablemente con resolución completa en 10 días sin ningún tratamiento y fue externada con diagnóstico de MAR asociada a collagenopatía, permaneciendo asintomática en el seguimiento hasta la actualidad, un año después.

Discusión

Los principales diagnósticos diferenciales de la meningitis recurrente son la MAR de Mollaret, la causada por fármacos, la enfermedad de Behcet, la sarcoidosis y las enfermedades del colágeno.

La MAR de Mollaret afecta a pacientes jóvenes, se autolimita rápidamente, no deja secuela y se asocia a la presencia de ADN del virus herpes simple tipo II en el LCR.

Las manifestaciones de la enfermedad de Behcet son característicamente recurrentes. La gran mayoría son varones jóvenes con otros síntomas asociados (aftas ulceradas dolorosas en boca y genitales, artritis, uveítis, vasculitis retinal y tromboflebitis) que la paciente descrita nunca presentó.

La sarcoidosis puede cursar con encefalomiелitis y con afectación del VII par. Aunque es infrecuente, está descrita la MAR con evolución crónica o subaguda. Se asocia a artritis, uveítis, adenopatías mediastinales y periféricas y eritema nodoso.

Entre las enfermedades del colágeno, si bien el LES puede cursar con meningitis aséptica, raramente es recurrente². Además suele cursar con otras manifestaciones neurológicas (convulsiones, signos de foco motor o afasia) y a edades más tempranas.

Otra enfermedad que se puede asociar a MAR es la EMTC.

Cuando la EMTC tiene síntomas neurológicos la relación entre mujeres y hombres es 18 a 1 y la edad promedio es 34 años.

Las escasas descripciones de esta asociación destacan la frecuente coexistencia con glomerulonefritis membranosa, pericarditis, artritis, miositis y anemia hemolítica³.

La paciente no presentó hemólisis, proteinuria ni elevación de enzimas musculares; la radiografía de tórax y la saturación de oxígeno fueron repetidamente normales.

La MAR se asocia con más frecuencia a la EMTC que al LES y evoluciona más favorablemente, aunque estas descripciones son en pacientes más jóvenes.

En las descripciones de asociación de SS con MAR^{4,5} la presentación típica incluye fiebre, confusión, cefalea y meningismo. El cuadro dura de 4 a 12 días y se autolimita, permaneciendo asintomática por un tiempo

variable (de una semana a 40 meses) hasta la siguiente crisis^{4,5}. Esta evolución es la que presentó la paciente descrita en las dos oportunidades.

La MAR asociada a SS tiene dos formas de presentación, una forma pura, que es menos frecuente y una forma asociada a otras alteraciones neurológicas (convulsiones, foco motor, afasia o mielitis transversa) que deja secuelas.

Resulta interesante comentar que existen informes de SS y deterioro cognitivo tipo Alzheimer reversible con corticoides. Una de las formas de presentación y de recaída en esta entidad son los mareos con inestabilidad en la marcha y caídas, idénticos a los que presentó la paciente antes de desarrollar el cuadro florido de MAR en las dos oportunidades.

Si bien la paciente presentó manifestaciones que pueden verse en la esclerosis limitada (fenómeno de Raynaud, telangiectasias periungueales y trastornos esofágicos) las mismas pueden ser propias del SS.

También cursó con una hematuria glomerular sugestiva de glomerulonefritis y un anticoagulante lúpico positivo, ambos infrecuentes en el SS.

Estas manifestaciones, asociadas a la presencia del Ac anti RNP hacen muy sugestivo el diagnóstico de EMTC.

Por otro lado, cumple con los estrictos criterios de San Diego para SS (sequedad ocular y oral y autoanti-cuerpos característicos) y presentó una MAR característica, de resolución espontánea y sin secuelas, como está descrita en el SS.

El patrón de autoanticuerpos, con FAN y Ac anti Ro positivos y anti-La negativo es igual a las descripciones previas de MAR asociada a SS^{4,5}.

Con respecto al tratamiento, por la escasez de casos informados no hay recomendaciones firmes. Debido a los potenciales efectos adversos de los corticoides, parece razonable reservarlos para pacientes con formas graves de MAR, especialmente con otras manifestaciones neurológicas, que pueden dejar secuelas.

En resumen, se presenta una paciente que cumple con criterios de EMTC con manifestaciones predominan-

tes de SS y que cursó una meningitis aséptica recurrente.

Es interesante destacar la avanzada edad de la paciente en el momento de la presentación y la resolución espontánea en ambas ocasiones sin tratamiento específico.

La EMTC y el SS deberían ser considerados dentro de los diagnósticos diferenciales de la meningitis recurrente, inclusive en pacientes ancianos.

Bibliografía

1. Hermans PE, Goldstein NP, Wellman WE. Mollaret's meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. *Amer J Med* 1972; 52: 128-40.
2. Sergent JS, Lockshin MD, Klempner MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 1975; 58: 644-54.
3. Bennett RM, Bong DM, Spargo BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Amer J Med* 1978; 65: 955-62.
4. Garret EA, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjögren syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology* 1981; 31: 1391-6.
5. Alexander EL, Alexander GE. Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. *Neurology* 1983; 33: 593-8.
6. Creel GB, Hurtt M. Cephalosporin-induced recurrent aseptic meningitis. *Ann Neurol* 1995; 37: 815-7.
7. Pisani E, Fattorello C, Leotta MR, Marcello O, Zuliani C. Recurrence of ibuprofen-induced aseptic meningitis in an otherwise healthy patient. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 59-62.
8. Barontini F, Ghezzi M, Marconi GP. A case of benign recurrent meningitis of Mollaret. *J Neurol* 1981; 225: 197-206.
9. Troy ED. Evaluation, differential diagnosis and treatment of xerostomia. *J Rheumatol* 2000; 27 Suppl 61: 6-10.
10. Chused TM, Mann DL, Klippel JH, et al. Sjögren's syndrome (sicca syndrome): current issues. (NIH conference). *Ann Intern Med* 1980; 92: 212-26.
11. Caselli RJ, Scheithauer BW, O'Duffy JD, Peterson GC, Westmoreland BF, Davenport PA. Chronic inflammatory meningoencephalitis should not be mistaken for Alzheimer's disease. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 846-53.
12. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowels CA, et al. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. *Ann Neurol* 1991; 30: 98-101.

Facts are the air of science. Without them you never can fly.

Los hechos son el aire de la ciencia. Sin ellos nunca se podrá volar.

Ivan Pavlov (1849-1936) Premio Nobel 1904