

Meningitis aséptica secundaria a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en la enfermedad de Kawasaki

Aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin treatment in Kawasaki disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis inflamatoria multisistémica que se puede asociar con complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) está indicada para el tratamiento de varias enfermedades, incluida la EK, y se han descrito reacciones adversas neurológicas, entre ellas, aunque muy infrecuente, el desarrollo de meningitis aséptica¹.

Aportamos un caso de un niño diagnosticado de EK que desarrolló meningitis aséptica tras administración de IGIV. Revisando la literatura anglosajona sólo encontramos publicado un caso descrito por Boyce² en 1998 y 6 casos en publicaciones asiáticas^{3,4}.

Varón de 5 años de edad con historia familiar y personal de migrañas, que ingresó por cuadro febril de 14 días de evolución presentando los cinco criterios clásicos clínicos de EK. En la analítica destaca: hemograma con 17.610 leucocitos (78% neutrófilos), hemoglobina 11,3 g/dl, plaquetas 655.000/mm³, alanina-aminotransferasa 90 U/l, velocidad de sedimentación globular 57 mm/h, proteína C reactiva 82,2 mg/l, proteínas totales 6,49 g/dl y albúmina 2,51 g/dl.

Con el diagnóstico de EK, se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) por vía oral e IGIV (Endobulin[®]) a dosis de 2 g/kg, que se administró de forma lenta. Siete horas después de finalizar el tratamiento con IGIV, el paciente presentó cefalea brusca e intensa, vómitos, fiebre e irritabilidad. Presentaba rigidez espinal y signos meníngeos positivos. El examen de fondo de ojo y la tomografía computarizada craneal fueron normales. El análisis del LCR reveló 820 células (89% polimorfonucleares, 11% linfocitos), con proteínas y glucosa normales. Se inició tratamiento antibiótico con cefotaxima intravenosa suspendiéndose a las 72 h tras conocer resultados de los cultivos que fueron negativos tanto para bacterias como para virus. A las 12 h de la punción lumbar, desapareció toda la sintomatología incluida la fiebre. El estudio ecocardiográfico al ingreso mostró una discreta afectación de la coronaria descendente anterior proximal con aspecto arrosariado. Fue dado de alta con AAS a dosis antiagregante y 4 semanas más tarde la ecocardiografía y la analítica se habían normalizado.

En la EK está indicado utilizar dosis altas de IGIV (2 g/kg), ya que se ha observado que reducen la frecuencia de complicaciones coronarias⁶. Una reacción rara tras administrar IGIV es la meningitis aséptica. Los síntomas habitualmente se inician precozmente una vez finalizada la infusión de IGIV, aunque está descrito el desarrollo de meningitis aséptica hasta 7 días después de la administración de ésta. La mayoría presenta un cuadro brusco de cefalea, fiebre y meningismo que se desarrolla en menos de 24 h tras completar la infusión, con una evolución clínica corta y benigna,

que se resuelve de manera espontánea sin secuelas en 3-5 días.

Algunos autores reflejan que la frecuencia global de meningitis aséptica tras administrar IGIV es del 11%⁷. No se conoce el mecanismo patogénico implicado, aunque se ha apuntado la posibilidad de que se trate de una reacción local de hipersensibilidad, ya que se ha objetivado en la citoquímica del LCR la presencia de eosinofilia y banda oligoclonal de IgG⁹. También se relaciona con la administración de dosis elevadas de IgG. Para prevenir esta posibilidad, se ha recomendado fraccionar la dosis en 48 h a razón de 1 g/kg/día o incluso en 5 días (400 mg/kg/día) en infusión muy lenta¹⁰. Se ha establecido una asociación significativa entre antecedentes personales de cefaleas y migrañas y el desarrollo de meningitis aséptica secundaria a IGIV, tal como sucedió en nuestro paciente¹.

El análisis citológico del LCR en las meningitis asépticas por infusión de IGIV muestra habitualmente pleocitosis (1.250 ± 1.044 células/μl), con predominio de neutrófilos (80% ± 27), valores normales de glucosa e incremento o cifra normal de proteínas; en niños menores de 18 años se han descrito pleocitosis más intensas, hasta 7.440 células con un 98% neutrófilos^{7,8}. En cambio, en las meningitis asépticas asociadas a EK, la media de leucocitos en el LCR es de 22,5 células (6% neutrófilos) con glucosa y proteínas normales⁵.

El interés de nuestro caso reside en recordar que, aunque es infrecuente, tras la administración de IGIV puede desarrollarse una meningitis aséptica y, en un niño con EK tratado con IGIV que desarrolle una meningitis aséptica, debemos distinguir si es secundaria a la propia enfermedad o a la administración de IGIV.

La aparición de síntomas bruscos tras la administración de ésta, la citología del LCR (cifra de leucocitos más elevados y predominio de polimorfonucleares) y su evolución corta apoyan el diagnóstico de esta segunda entidad.

Bibliografía

1. Kattamis AC, Shankar S, Cohen AR. Neurologic complications of treatment of childhood acute immune thrombocytopenic purpura with intravenously administered immunoglobulin G. *J Pediatr*. 1997;130:281-3.
2. Boyce TG, Spearman P. Acute aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin in a patient with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:1054-6.
3. Cho AR, Park JY, Kim KH, Hong YH. Aseptic meningitis secondary to high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics*. 2004;47:561-6.
4. Eikan K, Hitoshi S, Hiroaki T. A case of Kawasaki disease associated with an aseptic meningitis during intravenous immunoglobulin therapy. *Prog Med*. 2006;26:1537-40.
5. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatric Infect Dis J*. 1998;17:475-8.
6. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American Heart association. *Pediatrics*. 2004;114:1708-33.
7. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy:

frequency and risk factors. *Ann Intern Med.* 1994;121:259–62.

8. Obando I, Durán I, Martín-Rosa L. Aseptic meningitis due to administration of intravenous immunoglobulin with an unusually high number of leukocytes in cerebrospinal fluid. *Pediatric Emergency Care.* 2002;18:429–32.
9. Picton P, Chisholm M. Aseptic meningitis associated with high dose immunoglobulin: case report. *BMJ.* 1997;315:1203–4.
10. Jolles S. Management of aseptic meningitis secondary to intravenous immunoglobulin. *BMJ.* 1998;316:936.

B. García Norniella*, M. Morán Poladura, M. Fernández Díaz, E. Fernández Fernández y C. Suárez Castañón

Servicio de Pediatría, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: bgnorni1@hotmail.com
(B. García Norniella).

doi:10.1016/j.anpedi.2010.11.019

Esplenomegalia malárica hiperreactiva en un niño de 9 años procedente de Guinea Ecuatorial

Hyper-reactive malarial splenomegaly in a 9 year-old Equatorial Guinean child

Sr. Editor:

La esplenomegalia malárica hiperreactiva (EMH), antiguamente conocida como síndrome de esplenomegalia tropical, es una enfermedad frecuente en zonas endémicas de malaria y se produce como respuesta inmunológica anómala frente a una infección por *Plasmodium falciparum*, *vivax* u *ovale*, debido a una exagerada producción de IgM policlonal no específica por parte de los linfocitos B, lo que provoca una exagerada formación de inmunocomplejos¹. Como resultado de esta activación inmunológica se produce anemia, depósito de inmunocomplejos en las células de Kupffer del hígado y del bazo, hiperplasia de las células reticuloendoteliales y hepatoesplenomegalia. Se cree que factores genéticos, el embarazo y la malnutrición pueden desempeñar un papel en su etiología. Los casos descritos en la literatura corresponden a personas naturales de zonas endémicas o a extranjeros que han residido en dichas zonas durante un largo periodo^{2,3}. Se trata de una enfermedad típicamente del adulto que resulta excepcional encontrarla en niños menores de 8 años⁴, lo cual apoya la teoría de la estimulación antigénica crónica como factor clave en el desarrollo de esta enfermedad. En zonas endémicas de malaria, la EMH supone entre un 11-45% de los casos esplenomegalia masiva. La mortalidad de esta enfermedad puede ser elevada en pacientes no tratados, principalmente debido a sobreinfecciones bacterianas y/o hemorragias.

Presentamos un caso de un niño de 9 años, de etnia negra, recién llegado de Guinea Ecuatorial, que acude por febrícula mantenida, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y pérdida de peso de varios meses. Antecedente familiar de madre afectada de hepatitis B. Antecedente personal de fiebre tifoidea y varios brotes de malaria en su país de origen; en ambos casos recibió tratamiento médico antibiótico y antipalúdico. A la exploración física destacaba regular estado general, palidez cutáneo-mucosa, hepatomegalia no dolorosa de 2-3 cm y esplenomegalia dura de 9-10 cm.

En la analítica sanguínea se objetivaba: Hb 10 g/dl, leucocitos $9,8 \times 10^9/l$, con eosinofilia del 15%, alanina-aminotransferasa 105 U/l, aspartato-transaminasa 95 U/l, lactatodeshidrogenasa 478 U/l, velocidad de sedimentación glomerular 90 mm/1 h, PCR 3,5 mg/dl e hipergammaglobulinemia (IgE 2,643 mg/dl, IgG 3,430 mg/dl y IgM 299 mg/dl), siendo el resto de la bioquímica dentro de la normalidad. Se realizó derivado proteico purificado que resultó negativo, las radiografías de tórax y abdomen fueron normales y la RM abdominal confirmó la existencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías periportales (fig. 1). Se realizó un eco-Doppler abdominal que no mostró signos de hipertensión portal y un estudio serológico completo donde destacan los títulos altos de IgG anti-*Plasmodium falciparum* (1/640), IgG anti-*Schistosoma mansoni* y patrón serológico compatible con hepatitis crónica por VHB (HbsAg, HbeAg, Ac. anti-Ag core VHB positivos con Ac. anti-Ag y VEB negativos) de probable transmisión vertical, siendo el resto de serologías (virus de la inmunodeficiencia humana, toxoplasma, citomegalovirus, virus de la hepatitis C, VEB, virus del herpes simple 1 y 2, virus herpes tipo 6, varicela, *Salmonella*, *Brucella*, *Coxiella*, *Legionella*, *Rickettsia*, *Treponema* y *Leishmania*) negativas. Se cursaron estudios de parásitos en heces que resultaron positivos a *Blastocystis hominis*, *Trichiuris trichiura* y *Schistosoma intercalatum*. Se realizaron repetidas gotas gruesas que resultaron todas negativas. Tanto la detección de Ag como la PCR de *Plasmodium* fueron ambas negativas. Se realizó un estudio completo de inmunidad (subpoblaciones linfocitarias y complemento) que resultó normal, y marcadores tumorales y de hepatitis autoinmunitaria, que fueron todos negativos. Ante la posibilidad de que se tratara de un síndrome linfoproliferativo se realizó aspirado de médula

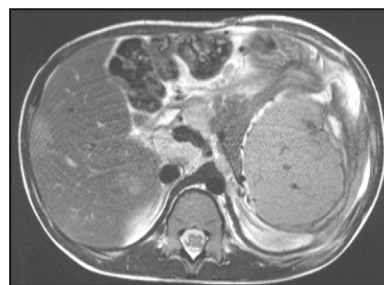


Figura 1 RM corte axial: hepatoesplenomegalia de aspecto nodular.