

CEFALEAS NUEVAS DIARIAS PERSISTENTES, CON CERVICO-ADENOPATIA DOLOROSA: INCIDENCIA, ETIOLOGIA POR INFECCION EXTRA-CRANEAL; PATOGENIA

* Dr. Juan R. Santoni

** Dr. Carlos Santoni Williams

Resumen

Antecedentes

Cefaleas repetitivas, diarias, bilaterales, diurnas sin síntomas precedentes ni acompañantes; pueden ocurrir en migrañosos o clusterianos. Alternan con escasos síntomas neurológicos blandos. Salvo la linfadenopatía dolorosa, el examen neurológico, físico y de neuroimagen es negativo. Demostración analítica de infección extracraneal que contrasta con pobreza sintomática de su respectiva enfermedad. Pertenecen al grupo 9 de la clasificación de la I. H. S.

Materiales y Métodos

De nuestros 11602 pacientes, sufren de cefalea 1453 (12%), de los cuales son nuevas diarias persistentes 256(2.2%), por repetirse en 12 sujetos reportamos 268 instancias. Sus 117 neuroimágenes, 41 EEG y 5 PL, negativas. Eran migrañosos 35, clusterianos 15 y epilépticos 13.

Resultados

Presentan infección 217, que se reparten en 55 Salmonelosis, 55 Cistitis(usualmente Coli), 47 Proteus, 29 Estreptococias, 19 Toxoplasmosis, 6 Epstein-Barr, 3 Campylobacter, 2 Borrellias y 1 B. Burgedorfi. No ocurre infección en 51. La edad promedio y la duración en días, antes de consultar (19,6 vs 18.8) son similares. Previamente habíamos reportado una diferencia en la remisión; 6.9 días tras comenzar antibióticos, en 15 días no habiendo infección. Sintomatología de fiebre en 68(25%), náusea 52(19%), vértigo 42(15%), diarrea 17(6%), disúria 7(3%). Cervicoadenopatía dolorosa 163(60%).

Conclusión

Se propone un mecanismo patogénico quizás vasoactivo y dural durante la repuesta inmuno-inflamatoria asociada a las endotoxinas y citokinas con sus cascadas de IL-6, IL-8, TNF α . El efecto ocurre sinérgicamente con el desborde de los impulsos cervicales sobre los núcleos espinales trigéminales, que a su vez activan el tronco cerebral y el eje Hipotálamo-Pituitario- Adrenal en forma parecida a la migraña.

Cefaleas infección linfadenopatía citokinas

* Profesor de Neumología, Universidad Autónoma de Santo Domingo, Santo Domingo, Republica Dominicana

** Neurólogo, Centro de Rehabilitación, Centro Medico U.C.E., Santo Domingo, Republica Dominicana

Abstract**Antecedents**

These are daily, repetitive, bilateral and diurnal headaches devoid of preceding nor accompanying symptoms, which could occur even in migraneurs or cluster headache patients. Soft neurological symptoms may be present and but for the painful lymphadenopathy, neurological, physical and neuroimagery are negative. Laboratory demonstration of an extra cranial infection contrasts with poor clinical symptomatology of correspondent disease. These fit in group 9 of the I.H.S. classification.

Materials and Methods

From our 11602 patients, 1453(12%) suffer from headaches. Of these 256(2.2%) are New Daily Persistent Headaches, because the episodes repeats in 12, we report 268 cases. Their 117 neuroimagen, 41 EEGs and 5 spinal taps are normal. Thirty-five were migraneurs, 15 had cluster episodes and 13 were epileptic.

Results

Out of the 217 who show infection, 55 had Salmonella, 55 Cystitis (mainly E.Coli), 47 Proteus, 29 Streptococci, 19 Toxoplasma, 6 Epstein-Barr virus, 3 Campylobacter, 2 Brucella, and 1 Borrelia Burgedorfi. There was no infection in 51. Mean age and duration of headaches before consulting were similar (19.6 vs 18.8) in both groups. However difference of remission in days was reported elsewhere; in 6.9 days after starting antibiotics, in 15 days spontaneously. Fever occurred in 68(25%), nausea in 52(19%), diarrhea in 17(6%) and dysuria in 7(3%). Lymphadenopathy was noted in 163(60%).

Conclusion

Suggested pathogenic mechanism is related to an increase of endotoxin and cytokines in the immunological and inflammatory response to infection. Cascading IL-6, IL-8, TNF α ; may have a vasoactive and dural effect, which also acts synergically with the cervical pain sensory input in the spinal cord, which overflows the Spinal Trigeminal Nuclei. From here the brain stem and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis is activated as in migraine.

Headaches**infection****lymphadenopathy****cytokins****INTRODUCCION**

Describimos esta entidad en Internal Medicine del 1993¹ con los 108 casos recopilados y que comenzaron con el de un reconocido arquitecto cuyas cefaleas desaparecieron tan pronto se trató su Salmonelosis demostrada por laboratorio. En ese mismo año reportábamos, en la reunión anual del grupo de Neuroepidemiología de la Federación Mundial de Neurología, en Nueva York, que en algunos sujetos, no podía demostrarse el origen infeccioso, considerándolos como espontáneos.²

Se tratan de cefaleas diurnas que se repiten diaria y persistentemente, que afectan todo el cráneo, que se irradian al cuello, sin síntomas previos o acompañantes, aunque puedan alternar con escasos síntomas físicos: fiebre, vértigo, alguna náusea, cólicos o diarreas, y casi nunca con disúria. Los pacientes acuden al

neurólogo por temor a que la cefalea sea un presagio catastrófico inmediato o futuro, como un A.C.V., o un tumor. Los migrañosos y clusterianos las pueden diferenciar claramente refiriéndose a que son distintas o no habituales. Sin perder de vista las posibilidades de hemorragia subaracnoidea o el comienzo de una hipertensión endocraneal nos sorprende la negatividad de los exámenes neurológico, físico, y de la neuroimagen, mientras que el laboratorio demuestra análisis positivos de enfermedades cuyos síntomas en sí son escasos. Encajan en el grupo 9 de la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefalea (I.H.S.), pero no aparecen en el I.C.D. del 1997.

MATERIALES Y METODOS

Al 1998 teníamos 256 sujetos, o 268 instancias del síndrome, por haberse repetido el

cuadro en 12; 195 en mujeres y 73 en varones. Estos venían de nuestra totalidad de 11602 pacientes y formaban parte de la siguiente distribución de los 1453(12%) sujetos que sufrían cefaleas: migrañosos 441(3.8%), clusterianos 392(3.2%), psicógenos y otros 365(3.1%) y nuevas diarias persistentes 256(2.2%). Se debe notar que de estos últimos habían sufrido previamente de migrañas 35, de cluster 15 y 13 eran epilépticos. Tras el examen neurológico y físico se le practicaron antígenos febriles, streptozyme, urocultivo, Toxoplasma IgM, pruebas del virus de Epstein-Barr, Campylobacter p. (ELISA), y otras pruebas individuales específicas: ej. Borrellia Burgedorfi. Se practicó Neuroimagen, EEG y punción lumbar selectivamente.

RESULTADOS

El hallazgo etiológico en los 268 episodios fue de Salmonela en 55, cistitis (la mayoría E. Coli) también en 55, Proteus en

CUADRO No. 1

CEFALEAS NUEVAS DIARIAS PERSISTENTES EN 268 PACIENTES

SINTOMA	No.	TASA EN %
Linfadenopatías	163	60
Fiebre	68	25
Náusea	52	19
Vértigos	42	15
Diarreas	17	06
Disuria	07	03

47, Estreptococo en 29, Toxoplasma en 19, virus de Epstein-Barr en 6, Campylobacter en 3, Brucella en 2, y una Borrellia Burgedorfi en una joven de ascendencia alemana a quien, visitando sus abuelos, le picó una garrapata. No se evidenció infección en 51 (espontáneos) (Cuadro No. 1).

No existió diferencia significativa entre los 217 con infección y los 51 espontáneos, en cuanto a edad en años; 31.8 contra 32, ni en

cuanto a duración promedio en días antes de consultar; 19.6 contra 18.8, Sí había sido reportada como significativa la remisión en días promedio; en los tratados con antibióticos había ocurrido a los 6.9 días de los 10 indicados, mientras que en los espontáneos ocurrió a los 15 días promedio(3). En toda la muestra se notó linfadenopatía dolorosa en 163(60%) mientras que solo se notó fiebre en 68, náusea en 52, vértigo en 42, diarrea en 17 y disuria en 7.

DISCUSION Y PATOGENIA

Por los resultados consideramos que estas cefaleas son ocasionadas por múltiples procesos infecciosos, como la Salmonela, el E. Coli urinario y otros, y no solo por el virus de Epstein-Barr como sugirieron Díaz Mitoma Tyrrell y Vanast en su artículo del Lancet en 1987.⁴ Este ultimo inicialmente las describió como espontáneas.⁵

Hasta 1993 habíamos creído en una cascada patogénica que implicaba a la adenilciclasa y a las prostaglandinas, estimuladas por las endotoxinas, simultáneas a una respuesta inmunológica retardada.¹ Nos respaldábamos en un trabajo de Taiwo sobre la hiperalgesia aferente primaria.⁶ Pero en esos años se habían publicado trabajos sobre el shock séptico que relacionaban el aumento de las citokinas o interleukinas provocadas por las endotoxinas bacterianas en particular en la Salmonela⁷⁻¹⁰ y desde luego, otros mecanismos celulares y humorales.⁷ Por esa razón se revisaron múltiples trabajos en los que se describieran estas u otras respuestas inmunológicas que nos ayudasen a resolver la patogenia de las cefaleas nuevas diarias persistentes (Cuadro No. 2).

En el Coli se presentan IL-1 α , IL-6, y la IL-8 que se originan en las células epiteliales después de la adhesión y fijación del Coli p-fimbriado. Este también genera L.P.S., lípido A, proteínas Tamm-Horstal y antígenos O y K específico.¹¹⁻¹² Es interesante que el Coli entérico y urinario puedan evocar respuestas inmunes comunes¹³ e incluso, especialmente con la pielonefritis, una citokina llamada endotelina que induce experimentalmente a la extravasación del plasma en la Dura Madre¹⁴ aunque no tenga efecto en las migrañas.¹⁵ En las cistitis aparecen elementos vasoactivos como

CUADRO No. 2

RELACION ENTRE ETIOLOGIA, CITOKINAS Y OTROS FACTORES CELULARES

Salmolela	IL-6	IL-8	TNF α	LPS	GCSF	PGE
Cistitis E.Coli	IL-6	IL-8		LPS	Endotelina	
Estreptococo	IL-6	IL-8	TNF α	TNF β		
Toxoplasma	IL-6	IL-8	IL-2	TNF α	IL-10	IL-4
Epstein-Barr	IL-6	IL-2	TNF α	TNF β	GCSF	INF γ
B. Burgedorfi	IL-6		OSP α	ICAM1		

Nota:

GCSF= Granulocyte Colony Stimulating Factor

PGE= Prostaglandina E

OSP= Proteina de cubierta externa

ICAM= Molecula de adhesión intercelular

INF= Interferón Ganma

la IL-1, la prostaglandina E2 y el tromboxano¹² mas el efecto de la misma IL-6 que promueve la síntesis de prostaglandinas y pirógenos.⁹

El estreptococo, especialmente el Viridans, se asocia a aumentos del TNF α , TNF β y de la IL-8,¹⁶ y si hubiese glomerulonefritis del TGF β .¹⁷ El virus de Epstein Barr provoca aumentos de la IL-6, IL-2, TNF β , y atención, del interferón INF γ . En las fulminantes del TNF α , y del GCSF.¹⁸

En la toxoplasmosis se incrementan la IL-4, IL-10, y especialmente la IL-6; si hay asociación con linfadenopatía el TNF α , IL-2 y la IL-8.¹⁹ En la Borreliosis, aun con ausencia de encefalitis, se encuentra la OsPA en LCR y la IL-6 en sangre, con una fuerte expresión del factor de Adhesión Molecular ICAM 1 en las células endoteliales y en los fibroblastos.²⁰ Notemos que esta ICAM 1 también se expresa en el shock séptico y en el Coli.⁷⁻¹⁰ También se ha citado en la patogenia de la migraña al aumentar la IL-4, inducida por una donación de Oxido Nítrico.²¹ Benigni relaciona el receptor GP 130 y el TNF α , como inductores de la IL-6 a activar el eje Hipotálamo-Pituitario- Adrenal (HPA), con la elevación correspondiente de los cortisolos.²²⁻²³ Estos son los mecanismos de la extravasación dural y quizás de la activación vascular extra cerebral, de los que pudiesen depender la cefalea bilateral y persistente.

Por otro lado entre los factores celulares se implican en el movimiento de los linfocitos y

macrofagos que intervienen localmente en la linfadenopatía, llegando a la matriz por transmigración.²⁴ Recordamos que, salvo el Coli, todas nuestras entidades etiologicas, son provocadoras del aumento de volumen de los ganglios linfáticos, según Haynes.²⁵

Se puede especular que en sinergia con la acción de las citokinas, los impulsos sensoriales que se originan en los ganglios dolorosos cervicales terminaran actuando al nivel de medula cervical desbordándose sobre los núcleos espinales trigéminales y sus conexiones con el Gris Periacueductal del tronco cerebral. En un mecanismo parecido al de la migraña y cluster,²⁶⁻²⁷ el tronco se proyectaría sobre el mencionado eje HPA y sobre el núcleo supraquiasmático,²⁸ todos enfatizados especialmente por la IL-6, como lo menciona Benigni, y quizás por la IL-8.²⁷ Quedarían por revisar los complejos inmunes, las opsoninas, hemolisinas, la melatonina y el O.N.

Que otros ejemplos pudiésemos citar para relacionar las interleukinas con la cefalea, aparte del caso clínico mencionado ya para la Salmonela, que correspondió a una autointoxicación con endotoxina Salmonelósica, reportada en 1993, y en la que la cefalea fue el síntoma principal y en la que ocurrió una elevación considerable de las IL-6, IL-8, y TNF α ,⁸ (Cuadro No. 3).

CUADRO No. 3

CITOKINAS EN OTRAS ETIOLOGIAS CON CEFALEAS

Endotoxina Salmoneia	IL-6	TNF α	IL-8	LPS	GCSF
Dengue Hemorrágico	IL-6	TNF α	IL-6 disminuye en shock		
Panencef Escl Subag	INF		y en el reservorio de Omayá		
Menigococcemia shock	IL-6	TNF α	IL-8		
Neisseria/ Hemophilus	IL-6	TNF α	LPS	IL-1b	INF γ

Nota:

LPS=Lipopolisacarido de la membrana externa

Precisamente en este artículo, se cita un trabajo de Waage y colaboradores del 1989, en el que se demuestra un aumento del TNF α y de la interleukina IL-6 en la meningococcemia.²⁹ En el Dengue Hemorrágico ocurre una cefalea

inicial severa cuando se está incrementando el TNF y la IL 6 junto con la activación de las células T, CD4 y CD8. Sin embargo al entrar en la fase de shock, en la que no ocurre cefalea, unos autores tailandeses encontraron una disminución de la IL- 6, que se justificó por la pérdida plasmática de las proteínas de esta fase.³⁰⁻³² Finalmente en una observación reciente de los que tratan la Panencefalitis Esclerosante Subaguda con la inyección de Interferon y en un reservorio ventricular de Omayá, el principal síntoma secundario fue la cefalea.³³

Concluimos que las cefaleas nuevas diarias persistentes asociadas a una linfadenopatía cervical dolorosa se deben usualmente a infecciones extra craneales o sistémicas y que remiten en un corto período tras iniciarse el tratamiento antibiótico.

Especulamos que su patogenia se relaciona posiblemente con la aparición de citocinas o interleukinas, que acompañan a todas estas infecciones, actuando no solo como elementos con capacidad vasoactiva o dural sino también sinérgicamente con un mecanismo cervico-trigémino-central que activa el eje HPA.

REFERENCIAS

- 1.- Santoni J R, Santoni-Williams C J. Headache and painful lymphadenopathy in extracranial infection: etiology of new daily persistent headaches. *Internal Medicine* 1993;32:530-32
- 2.- Santoni J R, Santoni-Williams C J. Systemic extracranial infection vs. spontaneous causes of new daily persistent headaches. *Neuroepidemiology* 1993; 12:12
- 3.- Santoni-Williams C J, Santoni J R. Comparison between new daily persistent headaches treated for extracranial infection and spontaneously occurring cases. *Journal of the Neurological Sciences* 1997; 150:S168
- 4.- Diaz Mitoma F, Vanast W J, Tyrrell D L J. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987;i:411-15
- 5.- Vanast W J. New daily persistent headaches. Definition of a new benign syndrome. *Headache*1986;26: 318
- 6.- Taiwo Y O, Levine J D. Further confirmation of the role of adenylyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia. *Neuroscience* 1991; 44: 131-35
- 7.- Parrillo J E. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Eng J Med* 1993;328:147-77
- 8.- Taveira da Silva A M, Kaulbach H C, Chuidian F S, Lambert D R, Suffrendini A F, Danner R I. Brief report: shock and multiple organ dysfunction after self administration of salmonella endotoxin. *N Eng J Med* 1993;326:1457-60
- 9.- Jafari H S, McCracken G H. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1992;11 (9):
- 10.- Prado V, O'Ryan M L. Acute gastroenteritis in Latinamerica. *Infectious Disease Clinics of North America* 1994;8:77-106
- 11.- Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11: 513-29
- 12.- Sobel J D. Pathogenesis of urinary tract infection. *Infectious Disease Clinics of North America* 1997;11: 531-49
- 13.- Melzi M, Guez S, Sersale G, Terzi F, Secco E, Marra G, Tirelli A S, Assael B M. Acute pyelonephritis as a cause of hyponatremia/hyperkalemia in young infants with urinary tract malformations. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995;14 (1):
- 14.- Brandy P, Löffler B M, Breu V, Osterwilder R, Marie J P, Clozel M. Role of endothelin in mediating neurogenic plasma extravasation in rat dura mater. *Pain* 1996;64: 315-22
- 15.- May A, Gifsman H J, Wallnöfer A, Jones R, Diener H C, Ferrari M D. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain* 1996; 67: 375-78
- 16.- Soto A, Evans T J, Cohen J. Proinflammatory cytokines production by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with cell-free supernatant of viridans streptococci. *Cytokine* 1996; 8: 300-04
- 17.- Mezzano S, Burgos M E, Olavarria F, Caorsi I. Immunohistochemical localisation of IL-8 and TGF-beta in streptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 234-41
- 18.- Anderson J. Clinical and immunological considerations in Epstein-Barr virus associated diseases. *Scand J Infect Dis Suppl* 1996;100:72-82
- 19.- Gómez Marin J E, Pinon J M, Bonhomme A, Guenounou M. Does human toxoplasmosis involves an imbalance in T1/T2 cytokines? *Med Hypotheses* 1997; 48:161-69
- 20.- Haass A. Lyme neuroborreliosis. *Current Opinion*

- Neurology 1998;11:153-258
- 21.- Martelletti P, Stirparo G, Morrone S, Rinaldi C, Giacovazzo M. Inhibition of intercellular adhesion molecule 1(ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxid. *J Mol Med* 1997;75:448-53
 - 22.- Benigni F, Fantuzzi G, Sacco S, Sironi M, Pozzi P, Dinarello CA, Sipe JD, Poli V, Cappelletti M, Paonessa G, Pennica D, Panayotatos N, Ghezzi P. Six different cytokines that share GP 130 as a receptor subunit induce serum amyloid A and potentiates the induction of interleukin-6 and the activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis by interleukin-1. *Blood* 1996;87:1851-54
 - 23.- Benigni F, Faggioni R, Sironi M, Fantuzzi G, Vandenaabeele P, Takahashi N, Sacco S, Fiers W, Buurman W A, Ghezzi P. THF receptor p55 plays a major role in centrally mediated increases of serum IL-6 and corticosterone after intracerebroventricular injection of TNF. *J Immunol* 1996;157:5563-68
 - 24.- Diaz-Villoslada P, Oksinberg J R. Chronic inflammatory diseases of the nervous system. *Current Opinion in Neurology* 1998;11:235-40
 - 25.- Haynes B. Enlargement of lymph nodes and spleen. En Harrison's principles of internal medicine. Eds Wilson J D, et al. 12ava edicion. McGraw-Hill, New York p 353-59
 - 26.- Weiller C, May A, Limroth V, Jüpner M, Kaube H, Schayck R V, Coenen H H, Diener H C. Brain stem activation in spontaneous migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60
 - 27.- Chrousos G P. Organization and integration of the endocrine system. En *Pediatric endocrinology*. Ed. Sperling MA, 1ra edicion. Saunders & Co. Philadelphia p7-8
 - 28.- Mathew N T. Cluster headache. *Neurobase*, 3ra edicion. Arbor publishing Corp. San Diego. p 1-12
 - 29.- Waage A, Brandtzaeg P, Halstensen A, Kierulf P, Espevik T. The complex pattern of cytokines in serum from patients with meningococcal septic shock: association between interleukin 6, interleukin 1 and fatal outcome. *J Exp Med* 1989;169: 333-38
 - 30.- Hober D, Nguyen T L, Schen L, Ha D Q, Huong V T, Benyoucef S, Nguyen T H, Bui T M, Loan H K, Lei B L, Bouzidi A, De Groot D, Drouet M T, Doublet V, Wattré P. Tumor necrosis factor alpha levels in plasma and whole blood culture in dengue -infected patients: relationship between virus detection and pre-existing specific antibodies. *J Med Virol* 1998; 54:210-18
 - 31.- Kurane I, Innis B L, Hoke C H Jr, Eckels K H, Meager A, Janus J, Ennis F A. T cell activation in vivo by dengue virus infection. *J Clin Lab Immunol* 1995; 46: 35-40
 - 32.- Bethell D B, Flobbe K, Cao X T, Day N P, Pham T P, Buurman W A, Cardoso M J, White N J, Kwiatkowski D. Pathophysiological and prognostic role of cytokines in dengue hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1998; 177: 778-82
 - 33.- Fayad M N, Yamout B I, Mroueh S. Alpha Interferon in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1997;12:486-88