

**ENDOCARDITIS POR SALMONELLA EN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**  
BACTERIAL ENDOCARDITIS CAUSED BY SALMONELLA IN SYSTEMIC LUPUS  
ERYTHEMATOSUS

Gobbi, C (2-3); Alba, P (1-3); Alvarelllos, A(4); Astesana P (1-3); Exeni, I (3); Caeiro, F(4); Albiero, E (3)

**RESUMEN**

**Introducción:** Los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) están predispuestos al desarrollo de infecciones que pueden causar significativa morbilidad y mortalidad. La infección endovascular por Salmonella es una complicación rara, de difícil diagnóstico y mal pronóstico.

**Objetivos:** Presentación de dos casos de endocarditis por salmonella en pacientes con LES.

**Casos Clínicos:** Presentamos dos casos de endocarditis causada por Salmonella en pacientes con LES, uno de ellos con diagnóstico nuevo de diabetes y otro con insuficiencia renal crónica. A pesar del tratamiento antibiótico con quinolonas y cefalosporinas de tercera generación, los pacientes requirieron intervención quirúrgica.

**Conclusión:** Es necesario un alto índice de sospecha de infección por Salmonella en pacientes con LES para evitar demoras en el diagnóstico y tratamiento.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Patients with SLE (Systemic Lupus Erythematosus) are prompt to develop infections with significant morbidity and mortality. The intravascular infection due to salmonella is a rare complication of difficult diagnosis and poor prognosis.

**Objective :** We report two cases of bacterial endocarditis due to salmonella in SLE patients.

**Clinical Cases:** We report two cases of bacterial endocarditis caused by Salmonella in a patient with SLE, one with recent onset of mellitus diabetes and other with chronic renal failure. Despite of antibiotic treatment with fluoroquinolone and a third-generation cephalosporin, the patient required surgical intervention.

**Conclusion:** Salmonella infection should be suspected in SLE patients in order to make earlier diagnosis and treatment.

---

1. Cátedra de Medicina I. Unidad Hospitalaria N°3. Hospital Córdoba. UNC. 2. Cátedra de Medicina II. Unidad Hospitalaria N°3. Hospital Córdoba. UNC. 3. Unidad de Reumatología Hospital Córdoba, UNC. 4. Servicio de Reumatología del Hospital Privado de Córdoba. Córdoba. Argentina

## INTRODUCCIÓN

El término endocarditis infecciosa indica infección de la superficie endocárdica del corazón e implica la presencia física de microorganismos en la lesión. Aunque las válvulas cardíacas son las afectadas con más frecuencia, la enfermedad puede ocurrir en defectos septales o en el endocardio mural.

La salmonelosis es una infección común en el LES, alcanzando el 40% de las bacteriemias reportadas en una serie, comparadas con solamente 2% en la población general (26). En otro estudio, los pacientes con LES contribuyeron al 20% de todas las bacteriemias por salmonella, y solamente 0,5% de todas las bacteriemias por Gram negativos no Salmonellas (1).

La endocarditis es extremadamente rara después de la infección por Salmonella y menos del 5% de los pacientes con bacteriemia por Salmonella la presentan (8-29). La mayoría de los pacientes con endocarditis tienen una enfermedad subyacente incluyendo pacientes con neoplasias, virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes, colagenopatías, o aquellos que reciben tratamiento con corticoides u otros agentes inmunosupresores.

Se han reportado en las últimas cinco décadas poco más de 40 casos de endocarditis por salmonella en la literatura, nosotros presentamos dos casos de endocarditis por Salmonella en pacientes lúpicas, una de ellas con diagnóstico nuevo de diabetes mellitus.

## CASOS CLINICO

**Caso 1:** Mujer de 38 años de edad, con diagnóstico de LES desde hace 3 años por anemia hemolítica, artritis, úlceras orales, eritema malar, ANA + , patrón difuso y DNA + , tratada con Azatioprina 2 mg/Kg, Prednisona 20 mg/día. HTA medicada con Atenolol e hipotiroidismo. Comienza con fiebre 39°C de 15 días de evolución sin foco aparente, poliuria, polidipsia. Examen físico: Fr. 28 C x m, TA 160/100 mmHg, FC 100 lpm, Temperatura 38°C, cushing, hidrosadenitis en axila derecha el resto normal.

Laboratorio: uremia 77 mg/dl, creatinina 1,55 mg/dl, glucemia 660 mg/dl, Hb 11,1 g%, Hto. 33%, reticulocitos 0,1% coombs negativa, VSG 80 mm/h, gases en sangre: acidosis metabólica compensa-

da, orina completa: sedimento GB 10/campo, piuria leve cuerpos cetónicos ++, glucosa +++, ECG y Rx de tórax: normal. Tratamiento cefalotina e insulina. Hemo y urocultivo: Salmonella Enteritidis, a los 6 días aparece soplo sistólico 2-3/6 en apex irradiado a axila. Un ecocardiograma transesofágico confirma en valva mitral posterior imagen compatible con vegetación de 13,2 x 13,7 mm leve insuficiencia mitral.

Comienza esquema con ciprofloxacina 400 mg c/12 hs y ceftriaxona 2gr c/12 hs. A los 15 días ACV con paresia facio braquío crural izquierda. TAC cerebral: imagen isquémica parietotemporal derecha, se realiza reemplazo de válvula mitral, luego de no evidenciar sangrado cerebral, comienza tratamiento anticoagulante. Anatomía patológica: valva con cambios degenerativos mixoides, se reconoce una proliferación vegetante, amorfa irregular constituida por depósitos de fibrina, detritus celulares, infiltrado inflamatorio de PMN, eritrocitos y tejido adyacentes, se observan colonias de gérmenes en la superficie.

**Caso clínico 2:** Mujer 49 años con LES diagnosticado 10 años previos a la consulta actual, con antecedentes de Raynaud, serositis, artritis (artropatía de Jaccoud), alopecia, eritema en alas de mariposa y nefritis. IRC terminal con fístula AV (GORETEC) en hemodiálisis desde 2 años previos. HTA tratada con enalapril 10 mg por día. Anemia refractaria a hierro y EPO de 6 meses de evolución. Actualmente en tratamiento con metil prednisona 4 mg/día

Seis meses previos a la internación presenta diarrea por guardia confirmado con coprocultivo y astenia. Dos 2 meses previos aparece fiebre, disnea, continúa diarrea, astenia, poliartritis, dolor abdominal y mal estado general. Es derivada con TAC toraco abdominal: adenopatía retro peritoneales y mediastínicas pequeñas, atelectasia laminar en base pulmón izquierdo y derrame pleural bilateral leve, cardiomegalia global, con micro calcificaciones de probable origen valvular, leve hepatomegalia.

Examen físico: eritema en alas de mariposa, alopecia difusa. Atrofia muscular generalizada, manos en desviación cubital, sinovitis en 2° y 3° MCF bilateral, SS4/6 en foco mitral irradiado a axila, rales crepitantes en bases.

Laboratorio: Coombs directa negativa. Hemocul-

tivos 3/3 + Salmonella sp, ANA + 1/80 difuso, y periférico Anti DNA +, complemento normal, Anticardiolipinas y anticoagulante lúpico negativos. Ecocardiograma inicial: Insuficiencia mitral severa, calcificación severa del anillo mitral y valva posterior, F de Eyección: 66 %.

Inicia tratamiento con ceftazidima y amikacina que luego se rota a ciprofloxacina EV, evolucionando con insuficiencia cardíaca, sepsis severa, trombocitopenia y elevación de fosfatasa alcalina. A los 15 días aparición de flictenas en dedos de los pies.

A los 25 días de internación: nuevo ecocardiograma transesofágico: Insuficiencia mitral severa con vegetación de 1 cm en válvula mitral. Se planea cirugía.

Evoluciona en forma tórpida con infarto agudo de miocardio infero basal, CACG: oclusión 100 % coronaria derecha distal (2° a embolia), aquinesia inferobasal. Evoluciona con bloqueo completo de rama derecha y auriculoventricular completo, shock cardiogénico y fallece.

## DISCUSIÓN:

La endocarditis por Salmonella es una entidad rara, la mayoría de los pacientes tienen una enfermedad subyacente y existe una alta proporción de endocarditis mural relacionado con coágulos intracardíacos.

La bacteriemia por Salmonella es a menudo transitoria y benigna, pero puede causar enfermedad seria (19). La asociación entre infección por salmonella y lupus eritematoso sistémico ha sido descrita previamente. Algunos factores podrían contribuir a esta asociación: La salmonelosis puede reactivar la enfermedad, el tratamiento del LES pueden predisponer a la infección, o bien poseen defectos inmunológicos subyacentes similares que predisponen tanto a lupus como a salmonelosis.

Con respecto al primer mecanismo esto no se ha podido demostrar; es atractivo pensar que el LES o su tratamiento predisponen a salmonelosis, ya que las infecciones se producen generalmente con actividad de la enfermedad o con intensificación del tratamiento inmunosupresor (30). Particularmente una de nuestras pacientes tenía dosis altas de esteroides y la otra insuficiencia renal crónica como otro factor predisponente. Es importante destacar, que en ninguno de los dos

casos el LES presentó criterios de actividad.

Los mecanismos que explican el inadecuado aclaramiento de Salmonella en el LES incluyen: una inadecuada opsonización, el deterioro de la fagocitosis mononuclear, el hipoesplenismo funcional y la hipocomplementemia.

Con respecto a si existen mecanismos inmunológicos que predispongan a infección por salmonella y LES, la Salmonella es uno de las infecciones bacterianas más frecuentes en pacientes con un deterioro de la respuesta del sistema inmune mediado por células. En efecto, se ha demostrado que la respuesta mediada por células involucra la presentación de antígenos por macrófagos a las células T positivas para gama delta -TCR/CD8, que es el principal mecanismo de resistencia para ciertas bacterias como Salmonella, Listeria y Mycobacteria, mientras los anticuerpos no confieren protección a salmonella y Legionella en estudios in vitro en animales y en humanos (17). El ineficiente aclaramiento de Salmonella asociado con un estado de aparente inmunotolerancia podrían explicar porque la Salmonella llega hematógicamente a áreas con resistencia menor posterior al evento gastrointestinal inicial, posiblemente subclínico.

Hsu et al. analizaron la infección por salmonella no tifoidea en 301 pacientes no HIV y encontró que los factores predictores para bacteriemia primaria eran: la edad mayor de 50 años, el lupus eritematoso sistémico, la infección por salmonellas del grupo B, C o D y la inmunodeficiencia (19), mientras que el predictor para infección endovascular fue la infección por organismos del grupo C y la edad avanzada.

En estudios previos, alrededor del 10% de los pacientes con bacteriemias mayores de 50 años desarrollaron infección endovascular (30, 9, 3) y un estudio taiwanés encontró que el 35% de los adultos con bacteriemia mayores de 65 años tenían aortitis (33). En nuestras pacientes la edad no fue un factor a considerar.

Lim et al. describieron casos de infección por salmonella en pacientes con LES activo (SLEDAI mayor a 4) y cuatro de ellos como presentación de la enfermedad. (23). La condición de hemólisis crónica ha sido también asociada y precediendo a un episodio de de salmonelosis coincidiendo con uno de nuestros casos (23).

Cohen et al. encontraron que el 75% de los pa-

cientes con endocarditis por Salmonella tenían cardiopatías subyacentes, un tercio cardiopatía reumática, y el 12% presentaban aneurisma ventricular (9). Los pacientes no presentaban antecedentes de cardiopatía previa ni positividad para anticuerpos antifosfolípidos que se asocian a daño valvular en el LES.

Con respecto al compromiso valvular, en la serie de Cohen 40% de los pacientes tenían compromiso de la válvula mitral, 33% de la aórtica, 2% de la tricúspide y 24% mural, debido a la avidéz del microorganismo por la superficie de las células endoteliales (9), ambas pacientes presentadas tenían compromiso de la válvula mitral.

La especie más frecuentemente observada es Salmonella entérica serovariedad Enteritidis con S. Entérica serovariedad Cholerasusis Typhi siendo reportada solo raramente (4-13). A nuestras pacientes no se les realizó el estudio de serotipo para la Salmonella.

La infección del endocardio por salmonella es un proceso sumamente destructivo y en estos casos deben considerarse la cirugía temprana y agresiva, a pesar de que existen reportes aislados de tratamientos exitosos sin cirugía (25, 22, 14). Algunas series reportan que se produjo perforación valvular en 10% de los casos y 5% con perforación del anillo valvular (24, 32).

El tratamiento antibiótico de elección son las fluorquinolonas endovenosas, debido al aumento de la Resistencia a ampicilina, trimetoprima y clo-ranfenicol. Hay comunicaciones de aumento de la resistencia de S typhi a ciprofloxacina en el Reino Unido, pero las cepas resistentes mantuvieron su sensibilidad a agentes alterativos como ceftriaxona o cefotaxima. (25,31)

La mortalidad es alta y hasta de un 69% en algunas series, especialmente con con infección por Salmonella no tifoidea. Soravia-Dunand et al. encontraron una mortalidad del 60% en 140 casos reportados en la literatura desde 1948 a 1999 por infección endovascular. En el grupo de pacientes que recibieron solamente tratamiento médico, la mortalidad fue del 96%, mientras los que recibieron tratamiento médico y quirúrgico combinado presentaron una mortalidad del 38%. (31). Los pacientes con endocarditis también pueden tener estructuras aórticas infectadas y es posible que se requiera la resección adicional de aneurismas para prevenir recaídas. (25,31,34)

## CONCLUSIÓN

La asociación entre infección por salmonella y LES es frecuente, por lo que es necesario un alto índice de sospecha de esta infección para evitar demoras en el diagnóstico y tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abramson S, Kramer SB, Radin A, Holzman R. *Salmonella bacteriemia in systemic lupus erythematosus. Eight years experience at a municipal hospital. Arthritis and Rheum* 1985; 28: 75-79.
- 2- Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Font J, Lie JT, Burcoglu A, et al *Catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and laboratory features of 50 patients. Medicine (Baltimore)* 1998; 77:195-207.
- 3- Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y, et al. *The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi Salmonella bacteremia. Am J Med* 2001; 110:60 3.
- 4- Brouqui P, Raoult D. *Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clinical Microbiology Reviews* 2001; Jan Vol 14 N°1, p177-207.
- 5- Brown M, Eykyn SJ. *Non-typhoidal Salmonella bacteraemia without gastroenteritis: a marker of underlying immunosuppression: review of cases at St. Thomas' Hospital 1970 1999. J Infect* 2000; 41:256 9.
- 6- Chao A, Chao AS, Wang TH, Liu LP, Wang CJ *Management of Salmonella ovarian abscess in a patient with systemic lupus erythematosus. Fertil Steril.* 2009; Jul 92(1):391.e1-3.
- 7- Chiu KM, Lin TY, Chen JS, Chu SH *Rupture of renal artery aneurysm due to Salmonella infection in a patient with systemic lupus erythematosus. Lupus* 2008; 17(2):135-8.
- 8- Cohen J, Bartlett JA, Cory GR *Extra-intestinal manifestations of salmonella infections. Medicine* 1987; 66: 349-88.
- 9- Cohen PS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, Medeiros AA. *The risk of endothelial infection in adults with salmonella bacteremia. Ann Intern Med* 1978; 89:931 2.
- 10- Fernandez Guerrero M, Ramos J, Núñez A, Cuenca M, de Górgolas M *Focal infections due to non typhi salmonella in patients with AIDS: Report of 10 cases and Review Clinical Inf Dis.*

1997; 25:690-7.

- 11- Flannery MT, Le M, Altus, P Endocarditis due to Salmonella. *South Med J.* 2001 Apr; 94 (4):427-8.
- 12- Gerona JG, Navarra SV Salmonella infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case series. *Int J Rheum Dis;* 2009 Dec; 12(4):319-23.
- 13- Gill, GV. Endocarditis caused by Salmonella enteritidis. *British Heart Journal* 1979; Vol 42, 353-354
- 14- Goerre S, Malinverni R, Aeschbacher BC Successful conservative treatment of nontyphoid salmonella endocarditis involving a bioprosthetic valve. *Clin Cardiol.* 1998; May; 21(5): 368-70.
- 15- Gotoh M, Matsuda J Induction of anti-cardiolipin antibody and/or lupus anticoagulant in rabbits: immunization with lipoteichoic acid, lipopolysaccharide and lipid A. *Lupus* 1996; 5:593-7.
- 16- Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C Bayoumy S, Garzotto m ET AL Lipopolysaccharide induces disseminated endothelial apoptosis requiring ceramide generation. *J exp Med* 1997; 186:1831-41.
- 17- Hayem G, Kassis N, Nicaise P, Bouvet P Systemic lupus erythematosus- associated catastrophic antiphospholipid syndrome occurring after typhoid fever *Arthritis Rheum* 1999; 42:1056-61.
- 18- Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32:263-9
- 19- Hsu RB, Tsay YG, Chen R, Chu SH. Risk Factors for Primary Bacteremia and Endovascular Infection in Patients without acquired Immunodeficiency Syndrome who Have non typhoid Salmonellosis. *Clinical Infectious Disease.* 2003; 36:829-834.
- 20- Joshua F, Riordan j, Sturgess A Salmonella typhimurium mediastinal abscess in a patient with lupus erithematosus *Lupus* 2003; 12: 710-3.
- 21- Khawcharoenporn T, Apisarnthenarak A, Kiratisin P, Mundy LM. Salmonella group C necrotizing Fasciitis: a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; Apr:54(4):319-22.
- 22- Lee Y, Lai LP, Shyu KG, Kuan P, Lien WP Salmonella prosthetic valve endocarditis. A case report. *Angiology.* 1994; Mar; 45 (3): 245-7.
- 23- Lim, E, Koh, W-H; Loh S-F, Lam M-S Howe H-S Non-typhoidal salmonellosis in patients with systemic lupus erythematosus. A study of fifty patients and a review of the literature *Lupus* 2001; 10, 87-92.
- 24- Mandel, Douglas y Bennet. *Enfermedades infecciosas principios y práctica.* 4 edición. Editorial Panamericana. 1998
- 25- Manga P, Moosa R. Salmonella endocarditis: successful treatment with parenteral ampicillin and oral amoxicillin. *Int J Cardiol.* 1985 Sep, 9(1): 103-5.
- 26- Pablos JL, Aragon A, Gomez-Reino JJ. Salmonellosis and systemic lupus erythematosus. Report of ten cases. *Br. J Rheumatol* 1994; 33:129-132
- 27- Ramos JM, Garcia-Corbeira P, Aguado JM, Arjona R, Ales JM, Soriano F. Clinical significance of primary vs. secondary bacteremia due to nontyphoid Salmonella in patients without AIDS. *Clin Infect Dis*1994; 19:777 80.
- 28- Sebastiani GD, Galeazzi, M Immunogenetics of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Schoenfeld Y (eds). *The antiphospholipid syndrome* CRC Press:Boca Raton, FL, pp50-53. 1996
- 29- Sefra, W Clinical manifestation of salmonellosis in man: An evaluation of 7779 human infection identified at the New York Salmonella Center *N Eng J Med* 1957; 256:1128.
- 30- Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, et al. Nontyphoid Salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin Infect Dis* 1999; 28:822 7.
- 31- Soravia-Dunand VA, Loo VG, Salit IE. Aortitis due to Salmonella: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clin Infect Dis* 1999; 29:862 8.
- 32- Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, et al: Ciprofloxacin-resistant Salmonella typhi and treatment failure. *Lancet* 1999; 353:1590-1591.
- 33- Verhaegen J, D'heygere F, Pelemans W, Vandepitte J. Salmonella infections of the mitral valve and abdominal aorta. *J Infect.* 1984; Jul; 9 (1): 87-92.
- 34- Wang JH, Liu YC, Yen MY, et al. Mycotic aneurysm due to non-typhi salmonella: report of 16 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 23:743 7.