

Reporte de caso

Tuberculosis meníngea.

Dr. José Valle Sagamuste¹, Dr. Alexander Romero Solano².

¹ Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado en Medicina Interna. San José, Costa Rica.

⁴ Universidad de Costa Rica, Sistema de Estudios de Posgrado en Infectología. San José, Costa Rica.

Autor corresponsal:

Dr. José Carlos Valle Sagamuste, Sistema de Estudios de Posgrado, Universidad de Costa Rica-CENDEISSS

Correo: josecarlos224@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: La tuberculosis (TB) del Sistema Nervioso Central (SNC) constituye una de las formas menos frecuentes de TB extrapulmonar, sin embargo, una de las formas más devastadoras con una alta morbimortalidad. Representa cerca del 8% de todos los casos extrapulmonares que ocurren en individuos inmunocompetentes y la mortalidad se estima en 15-40%.

Metodología / Resultados: Presentamos el caso de una femenina de 29 años, sin antecedentes personales patológicos, con cuadro subagudo de cefalea y síntomas constitucionales, quien asocia disartria y desorientación. A las 24 horas posterior al ingreso, se documenta hemiparesia izquierda y un tercer par craneal izquierdo incompleto. Se le realiza estudio molecular de LCR por *M. tuberculosis*, el cual resulta positivo, instaurándose tratamiento antifímico asociado a esteroides. Durante evolución, asocia hidrocefalia como complicación esperable, ameritando derivación de LCR.

Conclusiones: El cuadro clínico inicial de esta enfermedad es inespecífico, caracterizado por síntomas constitucionales, siendo los más frecuentes la fiebre, cefalea, vómito, alteración del estado de conciencia y rigidez cervical. En etapas más avanzadas de la enfermedad, es frecuente el compromiso de los pares craneales (III, IV, VI), déficits focales y pérdida visual. Ante la presencia de elementos clínicos como los mencionados previamente y de laboratorio como una meningitis linfocitaria crónica, hipogluorraquia marcada, requiriéndose visualización al frotis, demostración de ácidos nucleicos micobacterianos o el aislamiento del microorganismo por medio de cultivo. Los estudios de imágenes ayudan en la valoración de diagnóstico diferencial y las complicaciones. El tratamiento consiste en una fase tetraasociada de antifímicos por 2 meses y una fase biasociada por 7 meses.

Palabras clave: Tuberculosis, Meningitis, *Mycobacterium tuberculosis*, Hidrocefalia

Abstract

Background: Central Nervous System (CNS) Tuberculosis (TB) is one of the less frequent forms of extrapulmonary TB, however, it is one of the most devastating forms with high morbidity and mortality. It represents about 8% of all extrapulmonary cases that occur in immunocompetent individuals and mortality is estimated at 15-40%.

Methodology / Results: We present the case of a 29-year-old female, with no pathological personal history, with a subacute headache and constitutional symptoms, who associates dysarthria and disorientation. At 24 hours after admission, left hemiparesis and a third left cranial nerve are documented. A molecular study of CSF by *M. tuberculosis* was carried out, which is positive. Immediately started antibiotic treatment associated with steroids but during evolution, it associates hydrocephalus as an expected complication, requiring a derivation of CSF.

Conclusions: The initial clinical picture of this pathology is nonspecific, characterized by constitutional symptoms, the most frequent symptoms being fever, headache, vomiting, altered state of consciousness and cervical stiffness. In more advanced stages of the disease, cranial nerve involvement (III, IV, VI), focal deficits and visual loss are frequent. The diagnosis is suspected in the case of chronic lymphocytic meningitis, marked hypoglycorrhachia, requiring visualization of the smear, demonstration of mycobacterial nucleic acids or isolation of the microorganism by culture. Imaging studies help in the assessment of differential diagnosis and complications. The treatment with antituberculars consists of a 4-drug phase for 2 months and a 2-drug phase for 7 months.

Keywords: Tuberculosis, Meningitis, *Mycobacterium tuberculosis*, Hydrocephalus

Caso clínico

Se presenta una femenina de 29 años, nicaragüense, quien consulta al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel en San José, Costa Rica. La paciente no cuenta con antecedentes de importancia y ha permanecido en el país desde hace 2 años, sin embargo, realiza viajes a Nicaragua frecuentemente. Consulta por cuadro subagudo de 22 días de evolución de deterioro funcional, requiriendo asistencia para caminar e ir al baño, asocia 3 días cefalea, fiebre y vómitos. A la exploración física se evidencia con disartria, desorientación en tiempo y espacio. Estudios de laboratorio iniciales con anemia leve hipocromica-normocítica, sin otro trastorno al panel metabólico, biomarcadores inflamatorios normales, VDRL negativo, serologías por hepatitis y VIH negativas.

En su primer día de internamiento hospitalaria presenta deterioro de su estado neurológico con desviación conjugada de la mirada hacia la izquierda, ambas pupilas simétricas de 5 mm, con disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo derecho 3/5, hiperreflexia en hemicuerpo derecho, clonus derecho, Babinski derecho. Se le realiza una tomografía axial computarizada (TAC) de SNC con y sin medio de contraste, la cual evidencia una línea media central, sin datos de sangrado intraparenquimatoso o hemorragia subaracnoidea; zona isquémica en el centro semioval izquierdo, no defecto de

llenado en seno transversal, sigmoides, sagital inferior o superior, no malformaciones arterio-venosas o aneurismas (Figura 1).

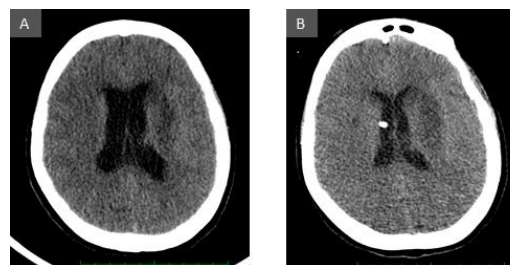


Figura 1. A Hipodensidad a nivel de corona radiada y ganglios basales izquierdos; ventriculomegalia de ventrículos laterales. B. Ventriculostomía colocada en ventrículo lateral derecho.

Se decide completar estudios diagnósticos realizándole una punción lumbar que evidencia hipogluorraquia (8 mg/dl), hiperproteorraquia (192), pleocitosis (160, con 92% PMN y 8% linfocitos), presión de entrada 43 cmH₂O y 15 cmH₂O de salida, LCR de coloración citrino. Al LCR se le solicita frotis y cultivo, análisis molecular por virus y bacterias, antígenos capsulares por *criptococus* y estudio molecular por TB. Se decide dejar cobertura empírica con Cefotaxime 2 gramos IV STAT y luego 2 gramos c/6hrs / Vancomicina 2 gramos IV STAT y Imapueg 1 gramo c/8hrs e inicio de esteroides ya que se trata de una meningoencefalitis de origen infeccioso.

Al día siguiente se obtiene resultado de estudio molecular donde arroja resultado positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, el diagnóstico fue confirmado mediante cultivo de LCR 4 semanas después. Por lo anterior se decide suspender cefalosporina de tercera generación y el glicopéptido, se inicia cobertura dirigida contra TB con Isoniacida 300 mg x día vo, Rifampicina 600 mg x día VO (posteriormente se reajustará según el peso a 900 mg x día), Etambutol 1 200 mg x día VO Pirazinamida 1.5 gramos x día vo, asociado a esteroides.

Paciente desarrolla un III par craneal derecho, ameritando la realización de un TAC control de SNC sin medio a las 48 horas donde se evidencia datos de hidrocefalia con ventriculomegalia, edema transepindemario, dilatación del III ventrículo, índice de Evans mayor a 0.33. Por lo anterior se realiza colocación de ventriculostomía para drenaje de LCR y descompresión.

Paciente es valorado por el servicio oftalmología quien no documenta lesiones sugestivas de TB a nivel ocular. Se realiza electroencefalograma el cual se encuentra dentro de límites normales y un TAC de tórax, que evidencia adenopatías cervicales, axilares, retroperitoneal y nódulo pulmonar derecho. El servicio de otorrinolaringología realiza biopsia excisional de adenopatía cervical izquierda.

Dentro de las complicaciones asociadas a la hospitalización, presenta sobreinfección a nivel sanguíneo asociado a catéter por *staphylococcus haemolyticus* / *staphylococcus epidermidis*. La bioquímica y celularidad del LCR normalizaron a las 2 semanas de cobertura antifúngica, sin embargo, la paciente se torna a un estado vegetativo probablemente secundario a una encefalopatía hipóxico metabólica multifactorial. Finalmente se convierte en dependiente de las actividades básicas de la vida diaria y es egresada del centro hospitalario para cuidado en el hogar por los familiares.

Revisión del Tema

La TB del SNC es una de las formas menos frecuentes, pero más devastadoras, dentro de las infecciones por micobacterias en el ser humano. Dentro de esta forma de presentación, se puede categorizar en tres tipos principales: meningitis subaguda o crónica, tuberculoma intracraneal y aracnoiditis tuberculosa espinal.

Epidemiología.

Se estima que aproximadamente 2 billones de la población mundial ha sido infectada con *Mycobacterium tuberculosis*

y que aproximadamente 10% de personas tienen enfermedad clínica activa. En el año 2017 en Costa Rica, se reportaron 384 casos de TB con una incidencia de 9.7 por cada 1 00 000 habitantes¹.

Con relación a la TB del SNC, se estima que ocurre entre el 1% de todos los pacientes con TB activa, así mismo corresponde al 5-10% de todos los casos extrapulmonares que ocurren en individuos inmunocompetentes. A pesar de la terapia efectiva, se estima que los casos de fatalidad permanecen altos, entre un 40-75% según la etapa de la enfermedad². En un estudio realizado en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, donde se analizaron los casos de TB extrapulmonar captados en dicho centro durante el período 2009 - 2013, se evidenció que de los 84 casos encontrados 10 correspondieron a TB meníngea³.

Patogénesis

El *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo Gram positivo que tiñe poco, no móvil, no formador de esporas, alcohol-ácido resistente. En lo referente a la invasión del SNC, se describe que después de una bacteriemia inicial, la enfermedad comienza con el desarrollo de pequeños focos tuberculosos en el cerebro, a nivel de la región subpial y subependimaria en la médula espinal o las meninges. La infección del espacio subaracnoideo se da luego de la ruptura de los focos, desencadenándose una respuesta inflamatoria intensa que condiciona la obstrucción del drenaje de LCR, formación de granulomas y endarteritis obliterante, que lleva a la manifestación de signos neurológicos focales⁴.

La ubicación de estos focos y la capacidad del sistema inmune en controlarlos determinan en última instancia qué forma de presentación se produce. La TB del SNC se manifiesta principalmente como meningitis y menos frecuentemente como encefalitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal o absceso cerebral tuberculoso⁵.

Manifestaciones clínicas

El cuadro suele ser precedido por un periodo de síntomas constitucionales, lo cuales son inespecíficos y pueden confundirse con otros cuadros. Los síntomas más frecuentes son cefalea en un 50-80%, fiebre un 60-95%, vómito un 30-60%, rigidez cervical un 40-80% y alteración del estado de conciencia un 10-30%. En etapas más avanzadas de la enfermedad, es frecuente el compromiso de los pares craneales principalmente el VI en un 30-40%,

III un 5-15% y VII un 10-20%, déficits focales y pérdida visual⁶.

La TB meníngea es clasificada en tres grados de severidad de acuerdo con el British Medical Research Council (BMRC), que evalúa el estado de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow y toma en cuenta algún déficit neurológico que presente el paciente. A continuación se detallan los 3 grados: El grado 1, Escala de coma de Glasgow (ECG) de 15, sin signos neurológicos focales; el grado 2, con ECG de 15 con un déficit neurológico focal o ECG entre 11-14; el grado 3, con una ECG menor o igual a 10⁷.

Otras presentaciones neurológicas inusuales pueden ser desórdenes de movimiento por infartos de los ganglios basales, acompañándose de tremor, corea, balismo o mioclonus. En los niños puede presentarse como encefalopatía tuberculosa, con TB diseminada, pero sin evidencia clínica o en el LCR de meningitis. Otras manifestaciones son paraplejía por afección espinal⁹, complicaciones metabólicas como hiponatremia, entre otras⁸.

Diagnóstico

Luego de la sospecha clínica, al analizar el historial médico, epidemiología y contactos del paciente, se procede a la realización de estudios básicos que nos orientarán hacia el diagnóstico de la enfermedad. Dentro de los estudios de rutina a realizar la radiografía de tórax, donde se debe examinar cuidadosamente la presencia de adenopatías hiliares, patrón intersticial miliar, infiltrados parenquimatosos o lesiones apicales⁹. El hemograma y química sanguínea, que son de poca utilidad excepto para revelar enfermedad crónica o diseminada. Anemia leve, leucocitosis, hiponatremia, son hallazgos que pueden encontrarse¹⁰. En el análisis del LCR, la presión de entrada es usualmente elevada; se presenta con una pleocitosis mononuclear, acompañado de altos niveles de proteínas y bajas concentraciones de glucosa. El conteo de células ronda entre 100 a 500/mm³, el de proteínas entre 100 a 500 mg/dl, si se encuentra entre 2 a 6 g/dl, es un indicador de bloqueo de drenaje subaracnoideo y conllevan un pobre pronóstico. Las concentraciones de glucosa son bajas, menos de 45 mg/dl, en 80% de los casos¹¹.

En el cultivo de LCR, las muestras ácidas de LCR, Ziehl-Neelsen, Kinyoun y auramine-rhodamine, son positivas en 5 a 58% de los pacientes. Se recomiendan tomar hasta 3 - 4 muestras de LCR de 6 ml cada una si el estudio inicial resulta negativo. Esto se debe a que se necesitan aproximadamente 10⁴ organismos para su detección

confiable con tinciones resistentes al ácido, lo cual representa una carga mucho más alta que la que generalmente se presenta en el LCR. El cultivo de LCR toma 4-8 semana en positivizar y la frecuencia de cultivos de LCR positivos en pacientes con diagnóstico clínico de meningitis tuberculosa es 25 a 85%, con un promedio de aproximadamente 50%¹².

Las técnicas moleculares como la amplificación de ácidos nucleicos basada en PCR, es un método efectivo para la detección de ADN en distintos especímenes clínicos. No obstante, muestra variabilidad en la sensibilidad y especificidad dependiendo de la técnica empleada. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud recomienda el ensayo Xpert MTB/RIF, como la herramienta diagnóstica molecular inicial para especímenes del LCR en pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa. Se estima que posee una sensibilidad del 80.5% y una especificidad del 97.8%¹³.

En los estudios de imagen, la aplicación del TAC y la resonancia magnética (RM), permite definir la presencia y extensión de aracnoiditis basal, edema cerebral, infartos, así como la presencia de hidrocefalia. Los exudados meníngeos basales, identificados mediante TAC con contraste, son sensibles (90%) y específicos (95%) para el diagnóstico en niños. La hiperdensidad en el TAC sin contraste en las cisternas basales podría ser un predictor aún más preciso de TB meníngea, pero se necesita más investigación para validar este hallazgo. En los adultos existe una alta especificidad (90-100%) pero una baja sensibilidad (0-30%). La variabilidad inter-lector es alta, limitando la utilidad clínica¹⁴. Los infartos y la hidrocefalia revelados por TAC carecen de especificidad diagnóstica para la TB meníngea, ya que se presentan en otras enfermedades. Se puede lograr una mayor especificidad (95-100%) mediante la detección de la combinación de hidrocefalia, realce basal e infarto. La RM con gadolinio es superior al TAC para la visualización de pequeños tuberculomas leptomeníngeos y la RM ponderada por difusión mejora la detección de pequeñas áreas de isquemia o infarto temprano¹⁵.

El Interferon Gamma Release Assay (IGRA) consiste en un análisis de sangre que evalúa la respuesta inmune celular, miden la liberación de interferón gamma en las células T después de la estimulación con antígenos de Mycobacterium tuberculosis y otras micobacterias. El IGRA ha sido ampliamente utilizado para el diagnóstico de TB activa y latente; mientras que se ha documentado su valor limitado en el diagnóstico de TB pulmonar, muchos

estudios han examinado la utilidad de IGRA en LCR, encontrándose variada sensibilidad, una alta tasa de resultados indeterminados y requiere grandes volúmenes de LCR¹⁶. Las determinaciones de Adenosin desaminasa (ADA) son una prueba rápida usado para el diagnóstico de formas pleurales, pericárdicas o peritoneales de TB. En un metanálisis reciente se demostró que la ADA es una prueba con alta sensibilidad 89% y especificidad 91% para el diagnóstico¹⁷.

Diagnóstico diferencial

Dentro de los principales diagnósticos diferenciales, se encuentre la meningitis fúngica (criptococcosis, histoplasmosis, blastomycosis, coccidiomycosis), neurobrucellosis, neurosífilis, neuroborreliosis, infección parameningea focal, toxoplasmosis del SNC, meningitis bacteriana y meningitis neoplásicas (linfoma, carcinoma)¹⁸.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento es basado en una fase inicial de 2 meses con cuatro drogas: Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol; una fase de continuación con dos drogas: Isoniacida y Rifampicina. Esta fase de continuación se recomienda una duración de al menos 7 meses. Los esteroides son recomendados en las primeras 6-8 semanas, para todos los pacientes, independientemente de la severidad de la enfermedad, donde se ha documentado reducción en mortalidad, pero no así del déficit neurológico que se presenta secundario a la infección¹⁹⁻²⁰.

La hidrocefalia es una complicación esperable para la TB meníngea, su presencia y grado de severidad se correlaciona con la progresión y grado de severidad de la lesión²¹. En un estudio retrospectivo de los casos con TB meníngea en un hospital de tercer nivel en Perú, se documentó que la mortalidad hospitalaria fue de 30.4% en 10 años, y fue más alta en pacientes con infección por VIH, edad mayor de 40 años, etapa avanzada de la infección al momento de la presentación (BMRC grado II o III) con una escala de coma de Glasgow menor de 14²².

Conclusiones

La vigilancia estricta del estado neurológico de la paciente era indispensable para prevenir la hidrocefalia, por lo que el tiempo de espera en realizar una derivación ventricular debió ser menor a las 48 horas. El paciente con TB meníngea debe estar en una unidad de vigilancia continua y el personal de salud realizar una valoración neurológica

periódica para prevenir indicios de hipertensión endocraneana.

El estudio molecular para TB meníngea fue fundamental en el diagnóstico y así el rápido inicio de tratamiento antifímico. Al no tener dicho recurso se hubiera dependido de la sospecha clínica y el cultivo de LCR para hacer el diagnóstico, este último arrojaría un resultado 4 semanas después. Si bien es cierto, ante la fuerte sospecha clínica se debe iniciar los antifímicos aun sin haber tenido confirmación bacteriológica ya que esto impactará en el pronóstico del paciente.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Ninguna fuente de financiamiento a declarar.

Referencias

1. Costa Rica Tuberculosis Report, 2017 [Internet]. [cited 2019 Mar 16]. Available from: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=CR&LAN=E N&outtype=html
2. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. *Semin Neurol*. 2018;38(2):226-37.
3. Brenes Madrigal MY, Marchena Picado M. Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia: 2009-2013. *Rev Médica la Univ Costa Rica*. 2014;8(1):39-48.
4. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. HHS Public Access. HHS Public Access. 2015;9(2):94-9.
5. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: Pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):243-61.
6. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* [Internet]. 2009;59(3):167-87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011>
7. Marais BJ, Heemskerk AD, Marais SS, Van Crevel R, Rohlwinck U, Caws M, et al. Standardized methods for enhanced quality and comparability of tuberculous meningitis studies. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):501-9.
8. Török ME. Tuberculous meningitis: Advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull*. 2015;113(1):117-31.
9. Piccazzo R, Paparo F, Garlaschi G. Diagnostic accuracy of chest radiography for the diagnosis of tuberculosis (tb) and its role in the detection of latent TB infection: A systematic review. *J Rheumatol*. 2014;41(SUPPL 91):32-40.

10. Kulkarni NS, Jaju S. Study of Hematological and Biochemical Parameters in Pulmonary Tuberculosis. 2017;6(9):2015-7.
11. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2):44.
12. Garcia-Monco JC. Tuberculosis. 2014;121:1485-99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702040887001000>
13. Organization WH. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. WHO Libr Cat Data [Internet]. 2013;1-7. Available from: <http://web.ssaver.gob.mx/citver/>
14. Botha H, Ackerman C, Candy S, Carr JA, Griffith-Richards S, Bateman KJ. Reliability and diagnostic performance of ct imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis. *PLoS One*. 2012;7(6).
15. Pienaar M, Andronikou S, Van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Child's Nerv Syst*. 2009;25(8):941-7.
16. Yu J, Wang Z-J, Chen L-H, Li H-H. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(4):494-9.
17. Pormohammad A, Nasiri MJ, Fallah F, Pouriran R, Doustdar F, Aghazadeh M, et al. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2017;74(6):545-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.02.012>
18. Baldwin KJ, Avila JD. Diagnostic Approach to Chronic Meningitis. *Neurol Clin* [Internet]. 2018;36(4):831-49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.06.004>
19. Figaji A, Mai NTH, Dooley KE, Wilkinson RJ, van Crevel R, Misra UK, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2017;13(10):581-98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>
20. Prasad K, Mb S, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2016;(4):2008-10.
21. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med* [Internet]. 2009;30(4):745-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.018>
22. Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1-7..