

Lactante menor con meningitis parcialmente tratada vs. meningitis tuberculosa

Mayor M.C. Liliana **Marcos-Cabrera**,* Mayor M.C. Francisco **Ruiz-Razo**,**

Tte. Cor. M.C. Martín Alberto **Porras-Jiménez**,*** Mayor M.C. Rubén **Hernández-Chávez**,****

Mayor M.C. Sergio **Hernández-Díaz*******

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Se presenta el caso de paciente masculino, lactante menor de once meses, que ingresa trasladado de Hospital particular, con datos clínicos de daño encefálico agudo, con posición de extensión de las extremidades, manejado con ceftriaxona y amikacina. A su ingreso se realiza punción lumbar, presenta paro cardiorrespiratorio revertido, citoquímica de LCR con datos de probable meningitis, cultivo de LCR negativo, TAC cráneo con datos de aracnoiditis basal y dilatación ventricular importante; se coloca válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP). Se sospecha meningitis tuberculosa; se da tratamiento con antifímicos; leve mejoría, presenta disfunción de la válvula en dos ocasiones, ameritando intervenciones quirúrgicas. Incrementa el deterioro neurológico y presenta paro cardiorrespiratorio, falleciendo a los 35 días de su ingreso.

Palabras clave: daño encefálico agudo, aracnoiditis basal, meningitis tuberculosa.

Infant with partly treated meningitis vs. tuberculous meningitis

SUMMARY

We presented the case of an 11 month male infant, who was transferred from a private hospital, with acute encephalic damage clinical data, and hypertonic upper extremities, treated with ceftriaxone and amikacin. In the emergency room, lumbar puncture was performed; he presents cardiorespiratory reverted failure, cytochemistry of LCR with probable meningitis data, cultivation of LCR was negative, brain CTS with data of basal arachnoiditis and hydrocephalus; valve is placed of ventriculoperitoneal derivation (VPDV). Tuberculous meningitis is suspected; treatment with antifimics; light improvement; he presents dysfunction of the valve twice, and requiring surgical interventions. He increases the neurological deterioration and presents cardiorespiratory arrest, expiring at the 35 days of his income.

Key words: Acute encephalic damage, arachnoiditis, tuberculous meningitis.

Presentación del caso

Sesión clinicopatológica del Hospital Central Militar, Ciudad de México.

18 de diciembre del 2004. Se trata de paciente del sexo masculino, lactante menor de 11 meses, con los siguientes datos de importancia.

Antecedentes

Producto del primer embarazo, padres jóvenes, controlado, que llega a término y nace por cesárea por presentación pélvica el 9 de noviembre del 2003. Sexo masculino, APGAR 7-10, peso al nacer de 2800 g y talla 49 cm. Egresado junto con la madre como sano. Hospitalizaciones previas negadas. Trauma craneoencefálico de superficie en región occi-

* Comentarista inicial. Residente de 3er año de Pediatría de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Coordinador de la sesión. Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Central Militar. *** Comentarista radiólogo, adscrito a la Sección de Radiología Invasiva del Hospital Central Militar. **** Comentarista Patólogo, adscrito al Servicio de Patología del Hospital Central Militar. ***** Comentarista final, adscrito al Servicio de Infectología de Adultos del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Mayor M. C. Liliana Marcos-Cabrera

Hospital Central Militar. Blvd. Manuel Ávila Camacho Esq. Ejército Nacional. Col. Lomas de Sotelo. C.P. 11664. México, D.F.

Recibido: Enero 19, 2005.

Aceptado: Febrero 23, 2005.

pital sin deterioro neurológico un día previo al inicio del padecimiento actual.

Padecimiento actual

Inicia el 17 de agosto del 2004. Sufre caída de superficie, golpeándose la región occipital, sin deterioro neurológico.

El 18 de agosto presenta fiebre de 38 grados, rinorrea hialina, estornudos y evacuaciones diarreicas. Recibe tratamiento con paracetamol sin mejoría; a las 72 horas presenta crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas; no se le da terapia específica y se agrega intolerancia a la vía oral.

El 21 de agosto se hospitaliza. Cursa con datos de deterioro neurológico progresivo, se orointuba y se inicia ceftriaxona y amikacina. Al tercer día se aprecian pupilas midriáticas, sin respuesta a la luz, edema papilar en fondo de ojo. Se realiza punción lumbar y el cultivo de LCR sin desarrollo bacteriano.

El 9 de septiembre se traslada a este nosocomio con el siguiente diagnóstico: traumatismo craneoencefálico no reciente, fractura parietal izquierda no diastásada, edema cerebral severo, hidrocefalia (*Figura 1 y 2*), Pb., atrofia cerebral. TAC cráneo con hidrocefalia. Ingresar por el servicio de Urgencias de Pediatría orointubado, pálido, en estado de coma, con escala de Glasgow de 4 y extensión de extremidades. Se realiza punción lumbar, durante la cual presenta paro cardiorrespiratorio, que es revertido a los seis minutos.

La tomografía de cráneo muestra hidrocefalia, edema transependimario y datos de cráneo hipertensivo; se descarta fractura. Se ingresa a la UTIP con ceftriaxona y vancomicina.

Diagnósticos:

- Meningoencefalitis parcialmente tratada.
- Sepsis.
- Estado postparo cardiorrespiratorio.

Sus signos vitales de ingreso:

- Frecuencia cardíaca: 87 latidos por minuto.
- Temperatura: 37 °C.

- Peso: 8 Kg. (Percentila 5).
- Talla: 72cm (Percentila 10-25).
- Estado de coma.
- Ventilación asistida.
- Retira al dolor.
- Anisocoria.
- Campos pulmonares con estertores basales bilaterales.
- Extremidades espásticas y en posición de descerebración.
- Glasgow de 4.

Estudios de laboratorio:

- Plaquetopenia de 47,000.
- Química sanguínea normal.
- Electrolitos séricos: Sodio 154 Potasio 2.8 Cloro 113.
- Líquido cefalorraquídeo: color xantocrómico, glucosa 64, proteínas 215, leucocitos 28, con predominio mononuclear 96%.
- GRAM negativo a bacterias.

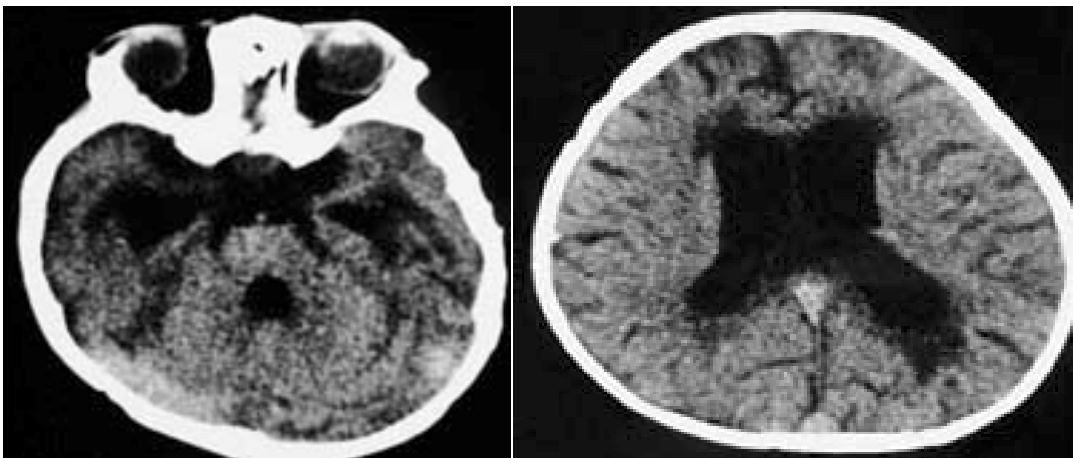
Evolución intrahospitalaria

Se realiza derivación ventriculoperitoneal, TAC de cráneo (ventriculitis con hidrocefalia comunicante y aracnoiditis basal) y citoquímica de líquido cefalorraquídeo (con proteínas 215, leucocitos 28, con predominio mononuclear 96%). Se sospecha meningitis tuberculosa, se suspenden antibióticos e inicia tratamiento antifímico; una semana después se reinicia manejo con meropenem y vancomicina por fiebre durante 14 días; el cultivo de LCR resulta sin desarrollo bacteriano.

Al tercer día de tratamiento antifímico hay mejoría neurológica.

El 20 de septiembre obtiene LCR BAAR negativo, citomegalovirus negativo, tinción de tinta china negativo.

El día 25 de septiembre presenta deterioro, TAC de cráneo con datos de disfunción valvular; se corrige sonda acodada; mejoría parcial. Se logra retirar la ventilación mecánica.



Figuras 1 y 2. Tomografía computarizada de cráneo simple que demuestra hidrocefalia supra e Infratentorial.

El día 5 de octubre se traslada a la sala de Infectología Pediátrica, en donde cursa con Glasgow de 7, inicia rehabilitación.

El 13 de octubre cursa con deterioro neurológico. Se le hace una resonancia magnética el día 14, encontrando hidrocefalia importante sin presencia de tuberculomas; se traslada a la UTIP y se interviene seis horas después para recambio de válvula ventriculoperitoneal.

Cursa en estado de coma profundo, requiriendo ventilación mecánica por apnea, con tratamiento antifímico más ceftriaxona; no hay mejoría y cursa con inestabilidad hemodinámica; presenta paro cardiorrespiratorio irreversible.

Los siguientes estudios se reportaron en el transcurso de su estancia hospitalaria:

- BAAR de lavado gástrico negativo (1).
- Antígeno p24 para virus de la inmunodeficiencia humana negativo
- IgG sérica para citomegalovirus positiva de 81 (valor de referencia positivo > 6) y para herpes virus negativo.
- Reacción en cadena de la polimerasa para tuberculosis negativa.

Resumen de hallazgos radiológicos y fisiopatología

A continuación se describen en forma resumida los principales hallazgos radiológicos (*Figuras 3 a 18*).

1. Hidrocefalia comunicante aguda, ocasionado por pus en las vías de drenaje del LCR e inflamación de granulaciones aracnoides.
2. Hidrocefalia comunicante crónica. Organización del exudado y sangre con fibrosis del espacio subaracnoideo.
3. Hiperemia por congestión vascular, edema, hemorragias.

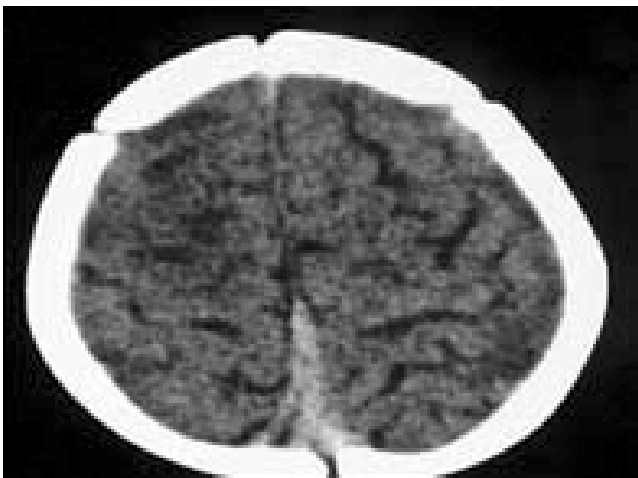


Figura 3. Corte hacia la convexidad que evidencia espacios subaracnoideos prominentes con algunas áreas hipodensas subcorticales hacia el lóbulo frontal derecho.



Figura 4. Cortes tomográficos contrastados en los que observamos congestión vascular hacia las cisternas de la base (flecha triple).

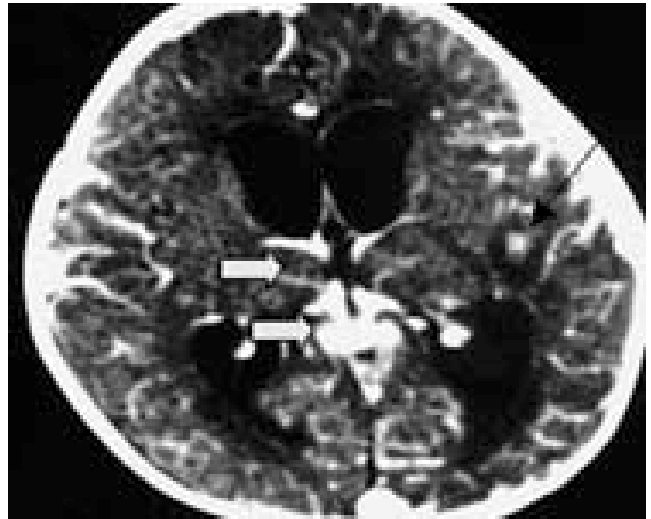


Figura 5. Nótese los componentes mediales del drenaje venoso profundo: prominentes venas talamoestriadas (flecha delgada azul), vena cerebral interna (flecha gruesa azul) y vena de Galeno (asterisco). La flecha negra delgada señala imagen con centro hiperdenso, rodeada de edema sugestivo de proceso inflamatorio compatible con absceso cerebral.

4. Engrosamiento dural, leptomeníngeo, endimario infra y supratentorial.
5. Isquemia por involucramiento del espacio perivascular y de la pared arterial, con espasmo secundario de las arterias o venas que cruzan el espacio subaracnoideo.
6. Cerebritis y abscesos cerebrales debido a extensión hematogénica y permeación a través de piamadre.
7. Infartos lacunares en G. Basales por extensión del proceso inflamatorio a través de espacios de Virchow Robin, que acompañan a las arterias perforantes lenticuloestriadas.



Figura 6. Imagen que documenta engrosamiento leptomenígeo generalizado

8. Infartos venosos, secundarios a trombosis de venas medulares.
9. Sospecha de trombosis de senos duros.
10. Diagnóstico diferencial: meningoencefalitis.
11. Causas:
 - Granulomatosa tuberculosis vs. micosis.
 - Bacteriana.
 - Viral.
 - Otras: sarcoidosis, procesos infiltrativos.

Comentario inicial

Al realizar el abordaje de este caso, tomamos como datos importantes la edad del paciente, el antecedente de traumatismo craneoencefálico leve, fiebre y crisis convulsivas, in-

tegrando el diagnóstico sindrómico de Daño Encefálico Agudo, cuyo origen puede deberse al traumatismo craneoencefálico o a neuroinfección.

En este caso, en particular, la TAC del cráneo y los resultados de la citoquímica de LCR nos hacen sospechar un origen infeccioso del padecimiento actual: Meningitis,¹ descartando el trauma.

Se tomó en cuenta, por supuesto, el diagnóstico diferencial de meningitis parcialmente tratada, meningitis viral y meningitis tuberculosa,² basados en el reporte de citoquímica de LCR, además de los reportes de estudios para tuberculosis meníngea realizados al paciente durante su estancia hospitalaria (BAAR de lavado gástrico y aspirado bronquial negativos, Ziehl-Neelsen negativo, PCR para Tb negativo y radiografía del tórax normal),^{3,4}

Es posible descartar origen viral y tuberculoso, a pesar de la poca sensibilidad y especificidad de los estudios antes mencionados que, además, depende de la experiencia de la persona que los realiza, dejando el diagnóstico de meningitis parcialmente tratada por el cuadro clínico a su ingreso, reporte de citoquímica de LCR y haber sido manejado previamente con antimicrobianos.

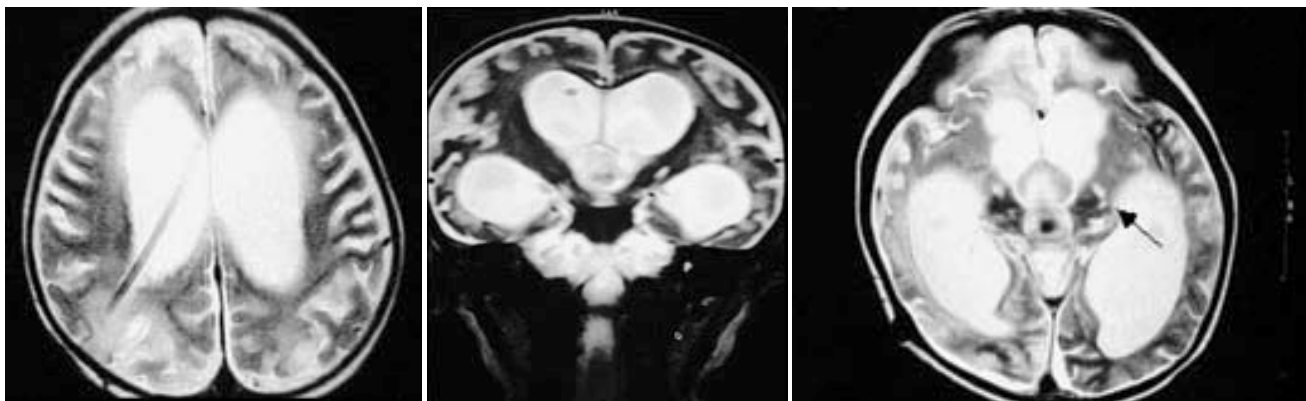
El paciente presentó complicaciones, como la hidrocefalia y datos de hipertensión intracraneana, manejados quirúrgicamente con colocación de VDVP, presentando disfunción valvular en dos ocasiones, hechos que lo llevan finalmente a la muerte.

En conclusión, considero que el diagnóstico integral en este paciente es el siguiente: paciente masculino, lactante menor, con meningitis parcialmente tratada, hidrocefalia comunicante e hipertensión intracraneana.

Comentario por patología

Descripción macroscópica

Se recibió el cadáver de un menor con presencia de válvula de derivación ventriculoperitoneal a nivel de la cabeza; apertura de las grandes cavidades sin colecciones anormales, con la válvula permeable y sin alteraciones. El cerebro



Figuras 7, 8 y 9. Corte axial en T2 por resonancia magnética. Se muestra catéter de derivación en el ventrículo lateral derecho. Existe hidrocefalia severa generalizada e incremento en el grosor y profundidad de los espacios subaracnoideos. Nótese en ganglios basales áreas hiperintensas, bilaterales sugestivas de eventos isquémicos (*Figura 9, flecha*).

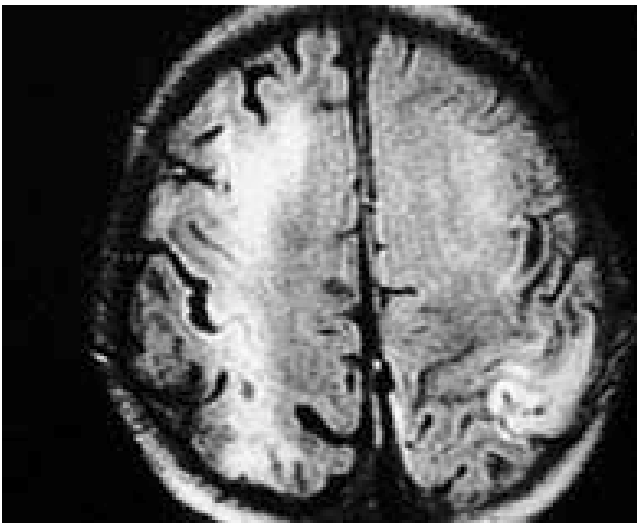


Figura 10. Imagen axial en secuencia de pulso tipo Flair en la que visualizamos áreas hiperintensas en sustancia blanca, de centros semiovoidales y en distribución subcortical.



Figura 11. Corte que identifica hiperintensidad en ambas regiones occipitales de predominio derecho.

con opacidad de las meninges, abundante exudado basal de aspecto purulento (*Figura 19*) al corte, sólo con congestión moderada. Los pulmones, con aumento en el peso al corte, con algunas zonas aisladas y diminutas hiperémicas de consistencia aumentada, sin alteraciones visibles en la vía aérea. El resto de los órganos sólo mostraron congestión generalizada.

Descripción microscópica

Los cortes histológicos del cerebro muestran hipoxia neuronal moderada a nivel cortical y cerebeloso, con extensas áreas de necrosis e intenso infiltrado inflamatorio constituido por abundantes macrófagos de citoplasma espumoso, ge-

mistocitos y células de microglia activadas, los cuales alteran con frecuentes astrocitos con núcleos de cromatina abierta y reforzamiento de la membrana nuclear, Alzheimer tipo II, cambios observados tanto en la corteza como en los núcleos de la base, principalmente.

El espacio subaracnoideo estaba ocupado por un infiltrado inflamatorio crónico, conformado por histiocitos epiteloides numerosos y linfocitos escasos, con presencia de partículas levemente basófilas visibles en el citoplasma de los primeros (*Figura 20*), las cuales muestran aumento en la densidad de su periferia y exhibieron positividad intensa con las tinciones de Grocott y de P.A.S. con diastasa (*Figuras 21 y 22*).

Los cortes de pulmón muestran los bronquiolos con revestimiento epitelial de tipo respiratorio, del cual sobresale una lesión exofítica, compuesta por tejido fibroconectivo denso no modelado, con intenso infiltrado inflamatorio crónico de tipo histiolinfoplasmocitario, identificándose en el citoplasma de los macrófagos las mismas inclusiones eosinofílicas que en los del cerebro (*Figura 23*).

Con los datos anteriores, se establecieron los siguientes diagnósticos anatómicos definitivos:

- Meningitis crónica de origen micótico.
- Hidrocefalia
- Status postoperatorio de colocación de válvula de derivación ventriculoperitoneal.
- Ependimitis granular.
- Abscesos cerebrales en lóbulo temporal izquierdo y puente.
- Encefalitis isquémica.
- Bronquiolitis obliterante (neumonía organizada de origen micótico).
- Sialadenitis crónica.

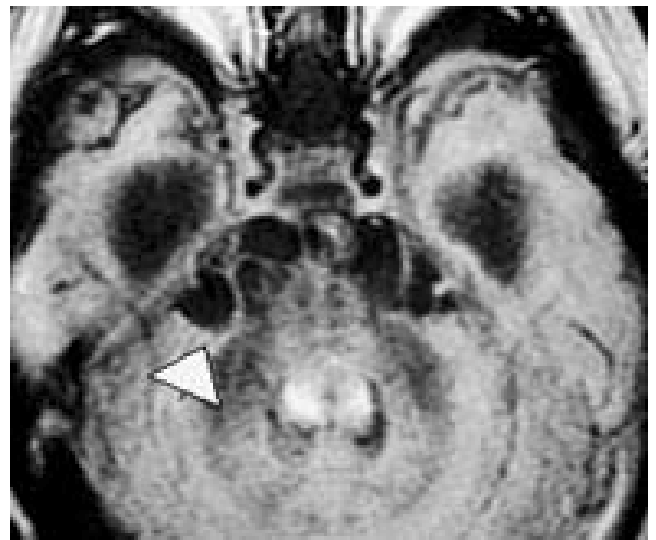
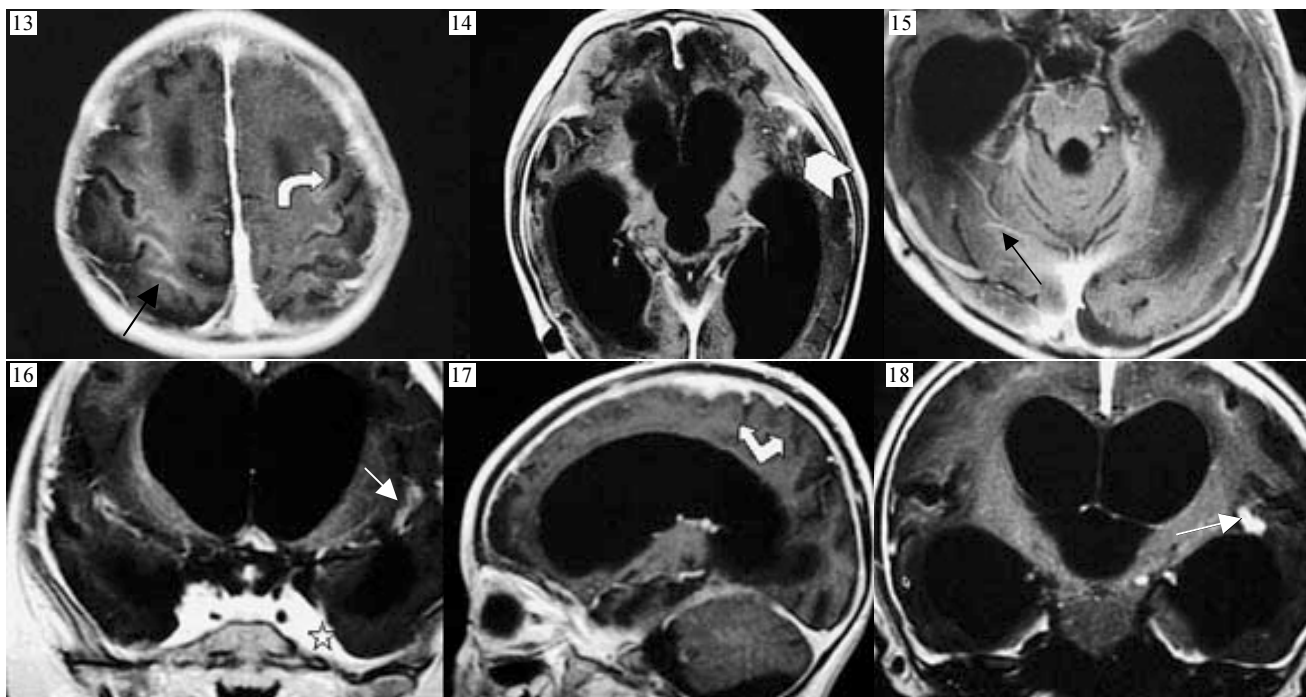


Figura 12. Hacia las cisterna prepontina y prebulbar hay septaciones hiperintensas sugestivas de proceso inflamatorio (flecha).



Figuras 13-18. Cortes en diversos planos contrastados, en los que se observa reforzamiento de las meninges (Figuras 13, 15 y 16, flechas negras) e incremento en la intensidad de la cortical (Figura 13, flecha curva). En las figuras 14 y 18 son detectadas imágenes ovales que refuerzan con el contraste sugestivo de probables granulomas (flechas). En la figura 16 es visualizado el reforzamiento e incremento en el grosor meníngeo en ambos senos cavernosos (estrella). La figura 17 se muestran las leptomeninges y duramadre aumentadas de tamaño (flecha doble).

- Edema pulmonar.
- Congestión multivisceral.

Comentario final

La meningitis crónica es un síndrome caracterizado por signos y síntomas meníngeos y encefálicos, que van de evolución subaguda a crónica, por fiebre, cefalea, letargia, confusión, náusea, vómito y rigidez de nuca.

El líquido cefalorraquídeo se caracteriza por una concentración elevada de proteínas, pleocitosis con predominio de mononucleares e hipoglucorraquia.

La duración de los hallazgos clínicos y de laboratorio es de por lo menos cuatro semanas, por lo que la principal dificultad en la evaluación inicial es distinguir las fases iniciales de meningitis crónica de los síndromes más comunes de meningitis aguda y encefalitis.

El diagnóstico de meningitis crónica tiene implicaciones relacionadas con la etiología, manejo y pronóstico. La determinación temprana del agente causal reduce el daño neurológico y la mortalidad. Sin embargo, el diagnóstico preciso puede ser difícil, informándose fallas en el diagnóstico hasta en un tercio de los casos.⁵

Tomar en cuenta la información obtenida en la historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio e imagen y pruebas terapéuticas, permiten establecer el agente causal o, por lo menos, limitar el diagnóstico diferencial.

La etiología de las meningitis crónicas es infecciosa y no infecciosa. Las causas infecciosas son las más comunes y se

debe considerar infección por *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Borrelia burgdorferi*, cisticercosis y *Candida albicans*. Entre las causas no infecciosas se encuentran las neoplasias, sarcoidosis, vasculitis y otras enfermedades del tejido conectivo.

En el caso clínico presentado, los antecedentes epidemiológicos, la edad del paciente, los hallazgos clínicos, los estudios de laboratorio e imagen, fueron los que orientaron, como primera posibilidad, hacia la meningitis tuberculosa. Sin embargo, desde el punto de vista clínico no existían evidencias de tuberculosis primaria progresiva, con diseminación miliar en los hallazgos clínicos ni en la radiografía de tórax.

Por otra parte, los estudios microbiológicos realizados en líquido cefalorraquídeo no demostraron tuberculosis, tal y como fueron la tinción de Ziehl-Neelsen, que tiene una sensibilidad de 10 a 22%,⁶ el cultivo de Lowenstein, el cual es positivo de 38 a 88%,⁷ y el estudio de reacción en cadena de la polimerasa, con sensibilidad en los rangos de 27 a 85% y especificidad de 95 a 100%.⁸ Sin embargo, dado que esta posibilidad es la más frecuente y no quedó excluida a 100%, recibió prueba terapéutica.

El reporte histopatológico demostró la presencia de estructuras intracelulares en los mononucleares, las cuales se teñían con tinciones de Pas y Grocott tanto en meninges como en pulmón y glándulas salivales. Con base en estos hallazgos se estableció la presencia de una micosis sistémica como causa del cuadro clínico.



Figura 19. Corte del cerebro, en el cual se observa su base con abundante exudado de aspecto fibrinopurulento.

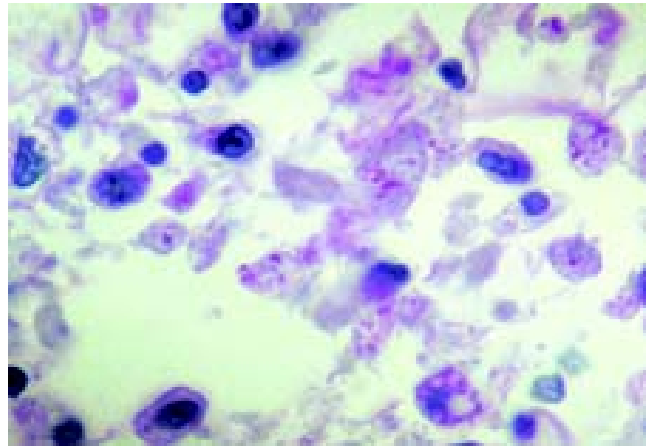


Figura 21. Los cortes de las áreas necróticas del cerebro muestran abundantes histiocitos, con inclusiones color magenta visibles en el citoplasma (tinción de P.A.S. con diastasa a 100 X).

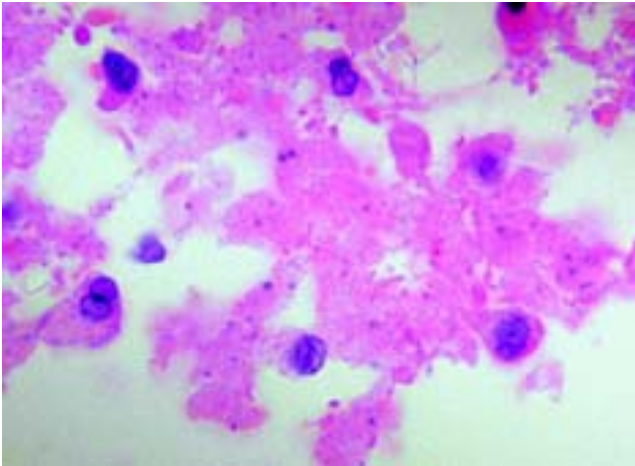


Figura 20. Los cortes de las áreas necróticas del cerebro muestran abundantes histiocitos, con inclusiones basófilas visibles en el citoplasma (tinción de H-E a 100 X).

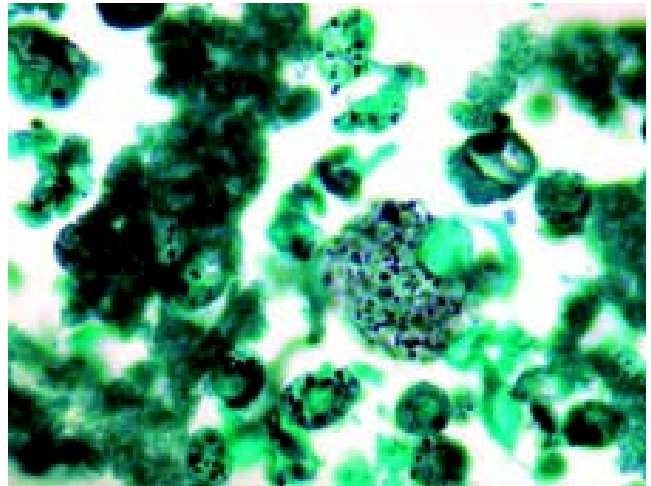


Figura 22. Los cortes de las áreas necróticas del cerebro muestran abundantes histiocitos, con inclusiones intensamente positivas para la tinción de Grocott visibles en el citoplasma (100 X).

Los agentes causales que se deben considerar son *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Cryptococcus neoformans*. Desde el punto de vista morfológico, las estructuras intracelulares descritas por patología tienen las características de *Histoplasma capsulatum*.

La meningitis por *Histoplasma* es una complicación rara de las infecciones por este hongo. Sin embargo, en una cuarta parte de los casos de meningitis por *Histoplasma*, la infección está limitada al sistema nervioso central.⁹ La presentación clínica de la meningitis crónica por *Histoplasma capsulatum* no se diferencia del resto de los agentes causales.

Los cultivos de líquido cefalorraquídeo son positivos de 27 a 65% de los casos, por lo que constituye un problema diagnóstico.⁹ La detección de anticuerpos en suero y líquido cefalorraquídeo para este hongo es la prueba más sensible; sin embargo, no es específica debido a la reacción cruzada

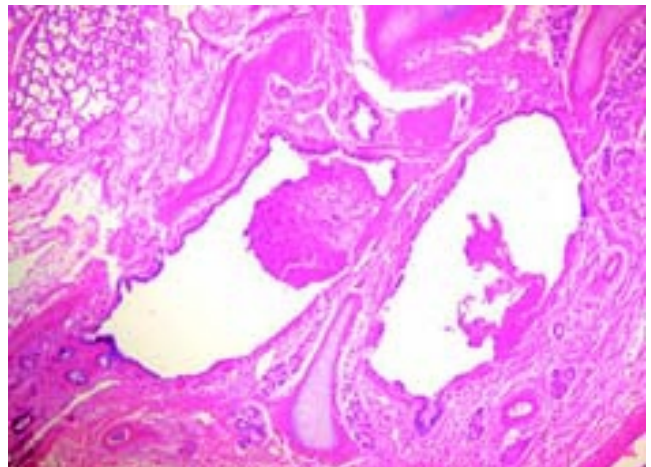


Figura 23. Corte de pulmón, en el cual se observa un bronquiolo con Bronquiolitis obliterans (tinción de H-E a 100 X).

con otros hongos, siendo la más frecuente con *Coccidioides immitis*.

En los casos con serología positiva para *Histoplasma*, para poder establecer el diagnóstico diferencial se deben realizar determinaciones de antígenos para *Cryptococcus neoformans*, y con base en los antecedentes epidemiológicos, serología para *Coccidioides immitis*. La serología para *Histoplasma* es negativa de 10 a 40% de los casos demostrados de meningitis por *Histoplasma*.¹⁰

Otra prueba realizada es la determinación en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo de antígenos polisacáridos de *Histoplasma*, siendo positivo en 61% de los casos.¹¹

Las meningitis crónicas son un reto diagnóstico. El poder establecer su etiología implica un estudio completo, obteniendo la máxima información del cuadro y especímenes clínicos obtenidos.

Referencias

1. El Bashir H, Landy M. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child 2003; 88: 615-20.

2. Rajpal SK, Rani PK. Differential diagnosis of tuberculous meningitis from partially-treated pyogenic meningitis by cell ELISA. BMC Neurol 2004; 4: 16.

3. Poon TL, Ho WS. Tuberculous meningitis with spinal tuberculous arachnoiditis. Hong Kong Med J 2003; 9: 59-61.

4. Sabadoto VA, Pedroso TA. Low sensitivity of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous meningitis in south-eastern Brazil. Rev Soc Bras Med Trop 2001; 34(4): 389-93.

5. Anderson NE, Willoughby EW. Chronic meningitis without predisposing illness: a review of 83 cases. Q J Med 1987; 63: 283-95.

6. Klein NC, Damsker B, Hirschman SZ. Mycobacterium meningitis: retrospective analysis from 1970-1983. Am J Med 1985; 79: 29-34.

7. Ogawa SH, Smith MA, Brennesel DJ, et al. Tuberculous meningitis in an urban medical center. Medicine (Baltimore) 1987; 66: 317-26.

8. Bonington A, Strang JIG, Klapper PE, et al. Use of Roche AMPLI-COR Mycobacterium tuberculosis PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 1998; 36: 1251-4.

9. Wheat LJ, Batteiger BE, Sathapatarongs B. *Histoplasma capsulatum* infections of the central nervous system: a clinical review. Medicine (Baltimore) 1990; 69: 244-60.

10. Wheat J, French M, Batteiger B, et al. Cerebrospinal fluid *Histoplasma* antibodies in central nervous system histoplasmosis. Arch Intern Med 1989; 149: 302-4.

11. Wheat LJ, Kholer RB, Tewari RP, et al. Significance of *Histoplasma* antigen in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Arch Intern Med 1989; 149: 302-4.