

Sesión clinicopatológica en el Hospital Central Militar

Mayor M.C. Gabriel **Miranda-Nava**,* Mayor M.C. Herbert **Rosas-Gaspar**,[†]
 Mayor M.C. Perla Angélica **Nájera-Meza**,[‡] Mayor M.C. Gildardo **Agustín-Garrido**,[§]
 Gral. de Bdga. M.C. Roberto Octavio **Torres-Romero**^{||}

Hospital Central Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

La meningoencefalitis crónica es un síndrome que corresponde aproximadamente a 10% de los cuadros meníngeos. Es un padecimiento con diversas etiologías, por lo cual constituye un verdadero reto diagnóstico. Entre las causas más frecuentes se cuentan: agentes infecciosos, tóxicos, inflamatorios, neoplásicos, autoinmunes e idiopáticos. Este tipo de trastornos demandan una batería de estudios muy amplia y costosa, a pesar de ello, no siempre es posible establecer el diagnóstico. Las biopsias cerebral y meníngea desempeñan un papel relevante en el estudio de estos pacientes. Una historia clínica detallada y cuidadosa es de suma importancia aunada al estudio del LCR para guiar al médico hacia la etiología del problema. Las distintas modalidades de neuroimagen se han convertido en una herramienta útil en la búsqueda del diagnóstico en estos casos. El tratamiento de la meningitis crónica depende de la causa subyacente. Una vez que se ha establecido una causa específica, se debe iniciar la terapia dirigida al caso. Cuando se desconoce la causa, debe ser tomada una decisión para emplear la terapia empírica, mientras que la evaluación de diagnóstico está en curso. Se presenta el caso motivo de sesión clínico-patológica en el Hospital Central Militar, a cerca de paciente masculino inmunocompetente, previamente sano que manifiesta cuadro clínico compatible con meningoencefalitis crónica, con un curso progresivo y desfavorable, en el cual a pesar de los estudios de imagen, laboratorio y LCR, así como manejo de tratamiento empírico, se torna imposible determinar etiología. Poniendo de manifiesto la dificultad diagnóstica que estos cuadros representan y la importancia del diagnóstico temprano cuando las condiciones lo favorecen. A pesar de lo anterior no es posible llegar al fondo del diagnóstico en 15 de 305 de los pacientes.

Palabras clave: Meningoencefalitis crónica, biopsia cerebral, neuroimagen.

Clinicopathologic session in the Central Military Hospital

SUMMARY

Chronic meningoencephalitis is a syndrome that corresponds to about 10% of meningeal tables. It is a condition with many causes and therefore constitutes a real diagnostic challenge. Among the most common causes include: infectious agents, toxic, inflammatory, neoplastic, autoimmune and idiopathic. These disorders require a battery of extensive and expensive studies, although it is not always possible to establish the diagnosis. Cerebral and meningeal biopsies play an important role in examining these patients.

A detailed and careful history and examination is required along with CSF parameters to guide a clinician towards the etiology of the problem. Neuroimaging modalities have become a useful tool in the quest for a diagnosis in such cases. Treatment of chronic meningitis depends on the underlying cause. Once a specific cause has been established, appropriate targeted therapy is initiated. When the cause is unknown, a decision must be made whether to employ empiric therapy while the diagnostic evaluation is ongoing. We presents a case commented in clinical-pathologic session in Central Military Hospital, about an immunocompetent male patient, previously healthy manifesting clinical signs compatible with chronic meningoencephalitis, with a progressive and unfavorable course, in which, despite the imaging studies, laboratory and CSF, as well as empirical therapy management is becomes impossible to determine etiology. Demonstrating the diagnostic difficulty that these paintings represent and the importance of early diagnosis when conditions favor this.

Key words: Chronic meningoencephalitis, cerebral biopsy, neuroimaging.

* Médico adscrito al Servicio de Neurología y coordinador de la Sesión clinicopatológica. [†] Médico residente de Medicina Interna de 3er. año. [‡] Médico adscrito al Departamento de Radiología e Imagen. [§] Médico adscrito al Departamento de Patología. ^{||} Director del Hospital Central Militar.

Correspondencia: Dr. Roberto Octavio Torres-Romero

Hospital Central Militar. Bulevard Manuel Ávila Camacho S/N Esq. Ejército Nacional, Col. Lomas de Sotelo, México, D.F. C.P. 11200.

Recibido: Abril 4, 2011.

Aceptado: Abril 29, 2011.

Introducción

El concepto de meningitis se refiere al proceso inflamatorio de las leptomeninges y del LCR dentro del espacio subaracnoideo. La meningoencefalitis alude a la inflamación de las meninges y del parénquima cerebral.¹ La meningoencefalitis crónica es un síndrome que corresponde aproximadamente a 10% de los cuadros meníngeos. Comparten una clínica de naturaleza insidiosa como cefalea, alteraciones conductuales, compromiso de conciencia, signos de compromiso neurológico focal y convulsiones, más a la manera encefalítica que meningítica, asociados a moderada pleocitosis del LCR compuesta por células mononucleares o por una mezcla de polimorfonucleares y células mononucleares; el nivel de proteínas está elevado, a menudo de forma marcada, y el contenido de glucosa suele estar reducido o ser normal, lo anterior en un cuadro que persiste por lo menos cuatro semanas.² Las etiologías son diversas, tanto infecciosas (hongos, parásitos y bacterias) como no infecciosas (exposición a químicos), neoplásicas, de origen autoinmune e incluso idiopáticas, por lo que su estudio sindromático amerita una serie de exámenes del LCR, acotados cuando es posible por la clínica. En ausencia de factores de riesgo o clínica orientadora en lo etiológico, en un cuadro de meningoencefalitis subaguda o crónica, la evaluación del LCR cuyo aspecto sea claro debe incluir: examen citoquímico, tinción de tinta china y cultivo de hongos, tinción y cultivo para bacilo de Koch, pruebas de cisticercosis, estudio de sífilis, adenosindeaminasa y búsqueda de células neoplásicas. La letalidad de estos cuadros dependerá de la etiología, pero llega a alcanzar un 30%, además tiene un alto índice de secuelas. A continuación se presenta el caso clínico de un paciente inmunocompetente, previamente sano, con manifestaciones de meningitis crónica, con cultivos para bacterias y hongos negativos en LCR, en quien a pesar atención multidisciplinaria y tratamiento, fallece. Poniendo de manifiesto la dificultad diagnóstica que estos cuadros representan y la importancia del diagnóstico temprano cuando las condiciones lo favorecen.

Descripción del caso

Se trata de masculino, de 33 años de edad, militar en el activo, originario y residente de la Ciudad de Oaxaca. Inicia

su padecimiento en noviembre del 2009, un mes antes de su ingreso al Hospital Militar Regional de Puebla (HMRP), con cuadro clínico caracterizado por: Cefalea intensa, de carácter opresivo, de predominio frontal, que no cede a la administración de analgésicos, acompañada de náuseas sin llegar al vómito, alteraciones del pensamiento con fluctuaciones en el curso del día, capacidad reducida para mantener o dirigir la atención, pensamiento desorganizado, incluso llevado a problemas disciplinarios. Ingresó al HMRP el 23 de diciembre del mismo año donde es abordado por los servicios de Neurología y Psiquiatría. Al ingreso con pocos datos, ya que se realiza interrogatorio indirecto, se desconocen antecedentes personales patológicos y no patológicos, la exploración física revela: Glasgow 12/15, rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski (+), fiebre de 38 °C, estado confusional agudo con respuestas verbales incoherentes, alteración del juicio crítico y del razonamiento, a las 24 h se le agregan crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Estudios de serología con VIH y VDRL negativos. Punción lumbar: Incoloro, aspecto en agua de roca, Glucosa 16 mg/dL, proteínas 158 mg/dL, leucocitos 25, PMN 60%, mononucleares 40%, cultivos bacterianos negativos. (*Cuadro 1*). Biometría Hemática: Leucocitos $14,690 \times 10^3$, con neutrofilia, plaquetas 187,000 (*Cuadro 2*). Química sanguínea: Glucosa 120 mg/dL (*Figura 1*). Rx de tórax, EGO y urocultivo sin alteraciones. Gabinete: TAC de cráneo en fase simple y contrastada.

Se inicia tratamiento empírico con: Meropenem, cefotaxima, rifampicina más isoniazida, aciclovir, dexametasona, complejo B, líquidos parenterales. Persiste con fiebre, deterioro neurológico y se descarta problema psiquiátrico, por lo que el 31 de diciembre del 2009 se traslada a 3er. nivel de atención al Hospital Central Militar. Ingresó con los siguientes datos clínicos: Desorientación, cefalea intensa, pulsátil, holocraneana, acompañada de náuseas y vómito, fiebre de 38°, estado confusional con agitación psicomotriz, lenguaje vago, irrelevante e incoherente, rigidez de nuca sin hallazgo de otros datos meníngeos. El estudio del LCR da los siguientes datos: Aspecto xantocrómico, espeso, glucosa 27 mg/dL, proteínas 190.4 mg/dL, cloruros 115 mEq/L, leucocitos 686 con 85% de PMN. BAAR, GRAM, KOH, tinta china y cultivo para hongos en medio Sabouraud negativos (*Cuadro 1*).

Se modifica tratamiento antifímico iniciando RIFATER, se agrega vancomicina y aciclovir. El EEG muestra descargas

Cuadro 1. Estudio del LCR durante el seguimiento del caso.

Característica	24.12.09	31.12.09	05.01.10
Aspecto	Agua de roca	Turbio	Espeso
Color	Incoloro	Xantocrómico	Xantocrómico
Presión			
Glucosa	16 mg/dL	27 mg/dL	50 mg/dL
Proteínas	158 mg/dL	190.4 mg/dL	
Cloruros		115 mEq/L	
Leucocitos	25	686	34
Polimorfonucleares	60%	85%	60%
Mononucleares		40%	15%
LDH		105 UI/L	200 UI/L

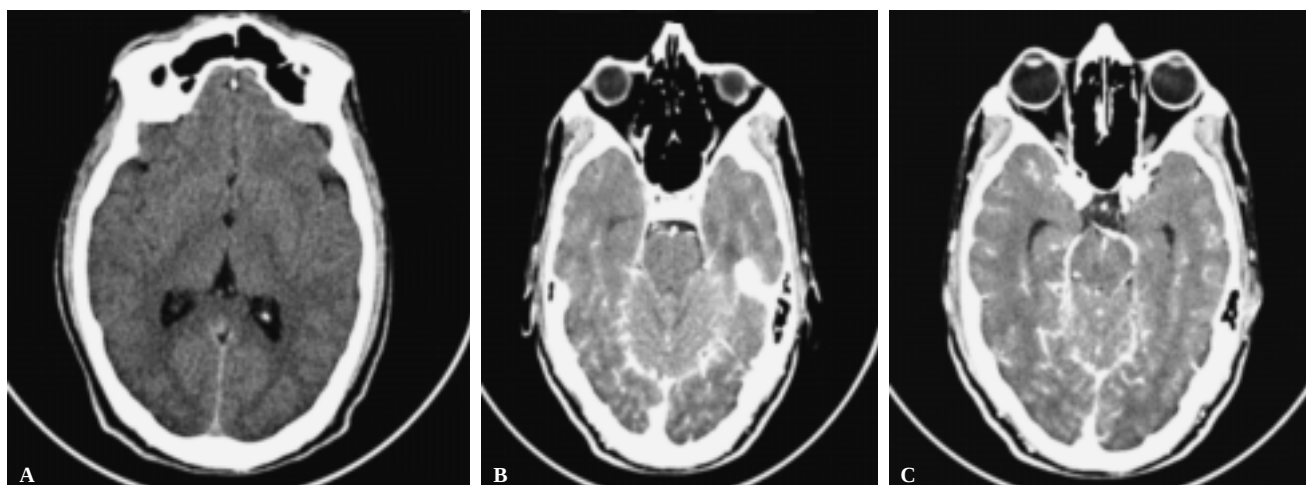


Figura 1. Tomografía computada de cráneo. (A) Fase simple con edema discreto generalizado. (B y C) Fase contrastada con el mismo edema con aumento del reforzamiento del medio de contraste.

Cuadro 2. Resultado de BH y QS durante el seguimiento del caso.

Biometría hemática		
Parámetro	24.12.09	31.12.09
Leucocitos	14,690 X 10 ³	15,789 x10 ³
Neutrófilos	83.9%	95%
Linfocitos	3.9%	3.4%
Plaquetas	187,000	92,000
Química sanguínea		
Parámetro	24.12.09	31.12.09
Glucosa	120 mg/dL	127
Creatinina	0.6 mg/dL	
Urea	29 mg/dL	
Sodio	134 mEq/L	155
Potasio	4.2 mEq/L	4.22

epileptiformes generalizadas por lo cual se inicia ácido valproico. 2 de enero 2010, se agrega fluconazol 400 mg cada 12h vía intravenosa. 5 de enero, la RMN evidenció cambios compatibles con meningoencefalitis, edema cerebral e hidrocefalia no comunicante, eventos isquémicos agudos en ganglios de la base y mesencéfalo de lado izquierdo (*Figura 2*).

7 de enero, baja el Glasgow a 8/15; 10 de enero, se orintuba por deterioro neurológico y dificultad respiratoria severa e ingresa a terapia intensiva; 11 de enero, se efectúa ventriculostomía para mejorar la hidrocefalia; sin embargo, cursa con aumento de la presión intracraneal y deterioro neurológico, con letargo y estupor.

15 de enero, cae en paro cardiorrespiratorio sin éxito en las maniobras de resucitación.

Discusión

Cuando el médico se encuentra frente a un caso de meningoencefalitis crónica, tiene ante sí un verdadero reto diagnóstico que exige la realización de un protocolo de estudio que incluye numerosos exámenes, algunos muy costosos y que

frecuentemente no dan resultados satisfactorios en cuanto al diagnóstico de certeza.³ Esto se debe a la amplia gama de posibilidades etiológicas, tanto infecciosas (hongos, parásitos y bacterias) como no infecciosas (exposición a químicos), neoplásicas, de origen autoinmune e incluso idiopáticas, por lo que su estudio sindromático amerita una serie de exámenes del LCR, acotados cuando es posible por la clínica.

La etiología varía de acuerdo con la exposición laboral, si el paciente es o no inmunocompetente, edad, sexo, así como enfermedades concomitantes y probablemente también el tipo de institución en el que es realizado el diagnóstico, ya que los estudios de laboratorio e imagen son una herramienta conjunta sumamente útil, con la cual no se cuenta en todos los centros hospitalarios.

Causas comunes

Infecciosas:

- Bacterianas: Tuberculosis, brucelosis, sífilis, enfermedad de Lyme.

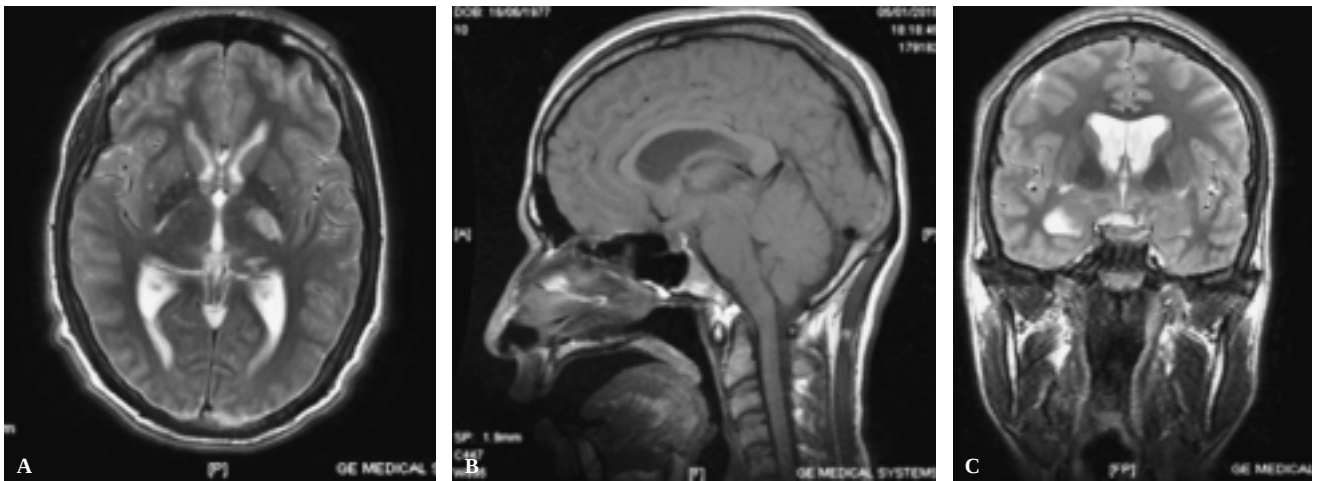


Figura 2. Resonancia magnética. **(A)** Corte axial en secuencia T2. **(B)** Corte sagital en secuencia T1. **(C)** Corte coronal en secuencia T2. Se reporta "edema generalizado; reforzamiento meníngeo y también hidrocefalia comunicante".

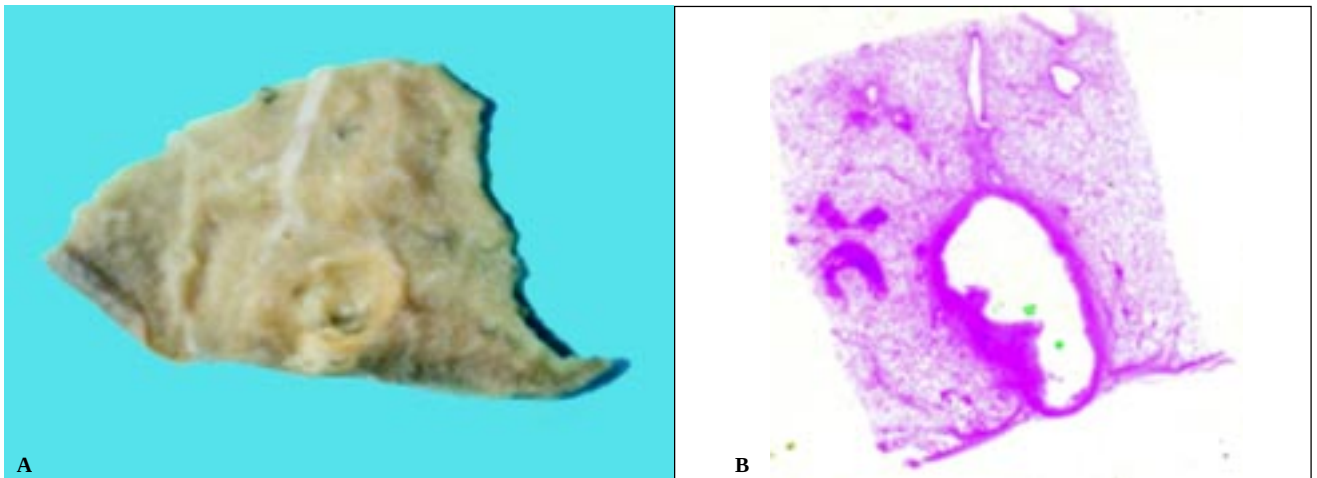


Figura 3. **(A)** Nódulo coccidioidal en el pulmón y **(B)** montaje en la laminilla.

- Virales: VIH (siendo sumamente raros otros agentes virales).
- Micóticos: *Cryptococcus*, *Candida*, *Aspergillus*, coccidioidomicosis.
- Protozoarios y helmintos: Raro.

No infecciosas

- Neoplasias: Carcinomas, linfomas, leucemias, algunos tumores primarios del SNC.
- Químicos.
- Vasculares y granulomatosos: Síndrome de Behcet, sarcoidosis, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

La tuberculosis meníngea suele desarrollarse durante la infección primaria o reactivación como consecuencia de una inmunosupresión. La neurobrucelosis se puede manifestar como un síndrome meningovascular, absceso intracerebral

o epidural, empiema subdural, hipertensión intracraneana, entre otras. Las meningoencefalitis fúngicas cursan con cambios cognitivos, apraxia, alteraciones del comportamiento, hidrocefalia e incluso convulsiones. La infiltración neoplásica del espacio subaracnoideo es una causa frecuente de meningoencefalitis crónica.³ Mediante autopsia se ha encontrado meningitis neoplásica en alrededor de 8% de pacientes con cáncer sistémico.⁴ Los tumores que se diseminan más frecuentemente al espacio subaracnoideo son carcinoma mamario, carcinoma pulmonar y melanoma.

Comentario de Patología

Autopsia A-1-10

Se realizó el estudio posmortem en el cuerpo de un adulto del sexo masculino que en el examen externo no presentaba alteraciones macroscópicas relevantes. Los únicos hallazgos de importancia fueron observados en los pulmo-

nes y en el cerebro. Al corte de los pulmones eran firmes, rojos con áreas de consolidación en parches, multilobar y bilateral. Al corte seriado de los pulmones se identificó una cavidad bien circunscrita (*Figura 3*), de 1 cm de eje mayor, que en los cortes histológicos está constituida por infiltrado inflamatorio crónico con células gigantes multinucleadas tipo Langhans en relación con la presencia de esférulas grandes, redondas con una pared gruesa y refráctil (*Figura 4*), estas esférulas presentan una zona central que aparece vacía y otras contienen endosporas basófilas, pequeñas. También se identificaron escasos granulomas pobremente formados, no caseificantes y en los cuales se observaron esférulas. Los pulmones también presentaban en los cortes histológicos bronconeumonía bilateral, multilobar.

Al corte coronal del encéfalo a nivel de los ganglios basales se observó una lesión que involucra y destruye el globo pálido, la cápsula interna y de forma focal el putamen. Esta lesión también destruía el tálamo de forma bilateral, hipotálamo y el hipocampo (*Figura 5*).

Al corte coronal del encéfalo más caudal a nivel de los núcleos posteriores del tálamo y del mesencéfalo se observa afección bilateral del tálamo con hernia de la quinta circunvolución temporal la cual comprime al encéfalo y provoca Hemorragia de Duret (*Figura 6*). También se observa edema cerebral y dilatación ventricular.

Los hallazgos microscópicos de las meninges presentaba dos patrones: Inflamación crónica severa que alternaba con áreas con extensa necrosis coagulativa y colicuativa y en las cuales se observaron las mismas esférulas descritas en los pulmones, localizadas alrededor de las vasos sanguíneos subaracnoideos y en las áreas necróticas.

Los cortes histológicos del parénquima cerebral a nivel de los ganglios basales, del tálamo, hipotálamo y del mesencéfalo presentaban necrosis extensa y abundantes esférulas, mismas que con la tinción de metenamina de plata (Grocott) fueron positivas con la pared gruesa, de color negro y refringentes (*Figura 7*).

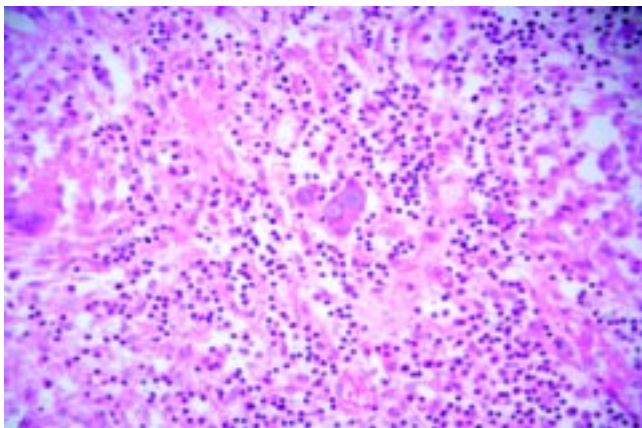


Figura 4. Microfotografía a 40x del pulmón que muestra esférulas de *Coccidioides immitis*, grandes, redondas con pared gruesa que alternan con infiltrado inflamatorio crónico severo con células gigantes multinucleadas.

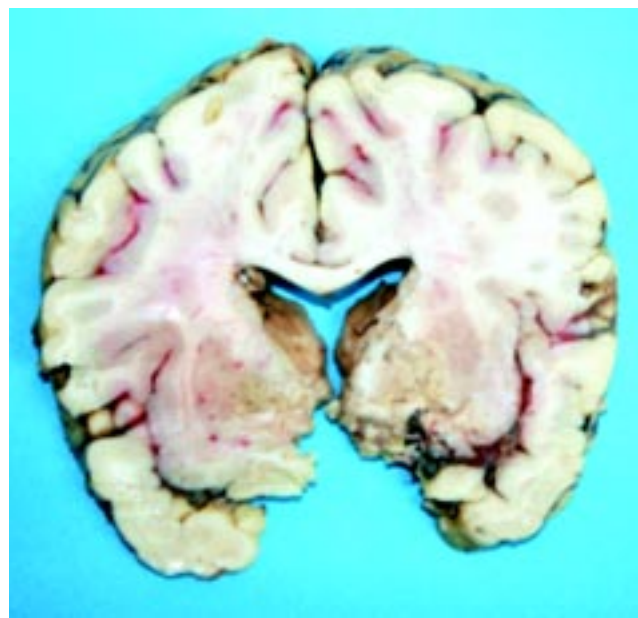


Figura 5. Imagen macroscópica del cerebro que muestra lesión necrótica y destructiva de los ganglios basales, tálamo, hipotálamo e hipocampo.



Figura 6. Imagen macroscópica del cerebro con afección bilateral del tálamo, herniación temporal con compresión del mesencéfalo que provoca hemorragia de Duret.

Se establecieron los siguientes diagnósticos anatomopatológicos finales:

1. Meningoencefalitis crónica secundaria a coccidioidomycosis cerebral,* con foco de infección inicial pulmonar-coccidioidomycosis pulmonar:

- Meningoencefalitis crónica y aguda.
- Absceso en ganglios basales, tálamo, hipotálamo y mesencéfalo.
- Edema cerebral e hidrocefalia.

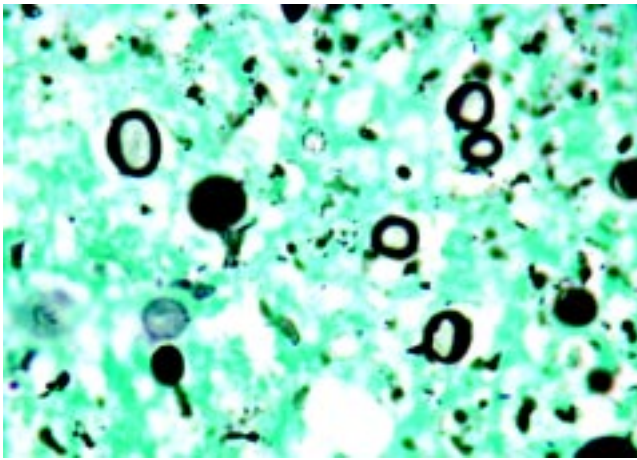


Figura 7. Microfotografía a 100 x de cerebro que muestra esférulas de *Coccidioides immitis* positivas con la tinción de Grocott.

- Herniación de la quinta circunvolución temporal.
 - Hemorragia de Duret.
2. Bronconeumonía bilateral, multilobar.
 3. Datos anatómicos patológicos de choque.

*Es importante aclarar que el paciente no era originario de zona endémica para esta enfermedad ni estaba inmunocomprometido. Al interrogatorio indirecto a su familiar nos fue informado que el paciente había estado en un área desértica del norte del país por algunos meses.

Bases para el diagnóstico

Las manifestaciones clínicas son diversas, pueden variar dependiendo de la etiología; sin embargo, la mayoría comparten algunas características clínicas y de laboratorio como lo son las siguientes:

- Inicio gradual.
- Indiferencia.
- Irritabilidad.
- Cefalea.
- Vómito.
- Convulsiones.
- Anormalidades en pares craneales
- Rigidez de nuca.

En el LCR:

- Mayor presión de apertura.
- Pleocitosis a base de linfocitos.
- Hipoglucorraquia.
- Proteínas altas.

Se requiere de cuatro a ocho semanas para lograr identificar microorganismos en los cultivos.

Se puede manifestar también eventos vasculares cerebrales e hidrocefalia.

Tratamiento

El tratamiento de la meningitis crónica depende de la causa subyacente. Una vez que se ha establecido una causa específica, se debe iniciar la terapia dirigida al caso. Cuando se desconoce la causa, debe ser tomada una decisión para emplear la terapia empírica, mientras que la evaluación de diagnóstico está en curso.

Esta decisión se basa en tres factores:

- El estado clínico del paciente.
- La causa más probable basada en factores demográficos, examen histórico, y los datos iniciales de laboratorio.
- La relación riesgo-beneficio del tratamiento propuesto régimen.

Los esfuerzos iniciales se centran en determinar si la meningitis es infecciosa o no infecciosa. Cuando se toma la decisión de iniciar la terapia empírica, el tratamiento antituberculoso se da generalmente por varias semanas para evaluar la respuesta terapéutica. Los pacientes que no responden al tratamiento antituberculoso están al lado tratado con antibióticos de amplio espectro para la inusual patógenos bacterianos, tales como *Actinomyces* (penicilina), la enfermedad de Lyme espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (ceftriaxona), *Brucella* (doxiciclina más rifampicina), o *Francisella tularensis* (estreptomomicina más gentamicina). La terapia antifúngica se reserva generalmente para los pacientes que corren un riesgo especial para la infección micótica (debido a la inmunosupresión subyacente o un sitio de la infección extraneurales). Por último, los glucocorticoides empírico son generalmente reservados para los pacientes con resultados consistentemente negativos de los cultivos y una causa no infecciosa probable.

Conclusiones

El presente caso nos ilustra que ante la presencia de síntomas neurológicos con duración mayor a cuatro semanas es indispensable la correlación clínica, laboratorio y gabinete para el diagnóstico temprano de las meningoencefalitis crónicas. Debido a la dificultad diagnóstica que éstas representan, el tratamiento empírico es de suma importancia, sin embargo, no siempre el curso de este padecimiento es favorable.

Referencias

1. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 7a. Ed. p. 1375-6.
2. Nogales GJ. Tratado de Neurología Clínica 2005; 345-50.
3. Swartz MN. Chronic meningitis-many causes to consider. NEJM 1987; 317: 957-9.
4. Cheng TM, O'Neil BP, Scheithauer BW, et al. Chronic meningitis; the role of meningitis of cortical biopsy. Neurosurgery 1994; 34: 590-5.