

Meningitis tuberculosa en paciente pediátrico

Reporte de un caso

Barajas-Salcedo Gerardo*, Hernández-Gómez Laura Dolores**, Sandoval-Valdez Darío Alejandro***, Hernández-González Flavio***

Resumen

La tuberculosis representa todavía un problema de salud importante en los países en vías de desarrollo y, en especial, en la población pediátrica. Las formas extrapulmonares, entre ellas la tuberculosis meníngea, representan la forma menos frecuente de presentación. El diagnóstico de la tuberculosis meníngea es complicado debido a signos y síntomas inespecíficos, así como la dificultad para aislar al organismo en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, técnicas como el GeneXpert permiten realizar un diagnóstico más certero. Presentamos un caso clínico de un paciente pediátrico con tuberculosis meníngea en el Hospital Miguel Hidalgo de la ciudad de Aguascalientes, para revisar el abordaje diagnóstico y comentar acerca del tratamiento y complicaciones. **LUXMÉDICA, AÑO 12, NÚMERO 36 MAYO-AGOSTO 2017, PP 43-48**

Palabras clave: meningitis, tuberculosis, GeneXpert, hidrocefalia obstructiva

Abstract

Tuberculosis still represents a major health problem in developing countries, and especially in the pediatric population. Extrapulmonary forms, including meningeal tuberculosis, represent the less frequent form of presentation. The diagnosis of meningeal tuberculosis is complicated due to non-specific signs and symptoms, as well as the difficulty of isolating the organism in the cerebrospinal fluid. However, techniques such as GeneXpert allow a more accurate diagnosis. We present a case report of a pediatric patient with meningeal tuberculosis at Hospital Miguel Hidalgo in the city of Aguascalientes, to review the diagnostic approach and discuss treatment and complications. **LUXMÉDICA, AÑO 12, NÚMERO 36 MAYO-AGOSTO 2017, PP 43-48**

Key words: Meningitis, tuberculosis, GeneXpert, obstructive hydrocephalus

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), reporta alrededor de 9 millones de casos de tuberculosis por año. La población pediátrica contribuye en países en vías de desarrollo con el 25% de los casos.¹ En México, se ha considerado que algunos grupos de la población infantil, tales como lactantes y preescolares, tienen el mayor riesgo para adquirir la infección tuberculosa. La localización pulmonar predomina en la población infantil hasta en 75%, mientras que la localización extrapulmonar es relativamente alta, ya que ocurre en 25% de los casos, de hecho, se estima que surge un caso de meningitis tuberculosa por cada 300 infecciones primarias.^{2,3}

* Médico Pediatra adscrito al Servicio de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Maestro en Investigación Biomédica.

** Médico residente de primer año especialidad de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

*** Estudiante del décimo semestre de la carrera de Medicina del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Fecha de recibido: 29 de mayo 2017
Fecha de aceptación: 17 de julio 2017

Correspondencia: MIB Gerardo Barajas Salcedo. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Galeana Sur 465 Colonia Obraje Código postal 20000 Aguascalientes, Ags, México Teléfono (01) 449 9946720 Correo electrónico gerardobar2006@hotmail.com

Dentro de la historia natural de la tuberculosis en pediatría, se requiere que un niño tenga un contacto importante con un adolescente o adulto bacilífero, que lo convierta en un niño infectado, en quien el periodo de incubación puede ser muy corto y expresarse como enfermedad extrapulmonar micronodular diseminada, principalmente meningitis o neumonía (tuberculosis miliar).^{4,5} La meningitis tuberculosa es secundaria a diseminación hematológica de *Mycobacterium tuberculosis* variedad *hominis*, desde un foco primario (casi siempre pulmonar) y se manifiesta durante los primeros meses después de la infección. Es de alta letalidad y la mortalidad sin tratamiento adecuado y oportuno varía de 40% a 60%.⁶ La tuberculosis meníngea tiene una gran variedad clínica en la que es difícil establecer tempranamente el diagnóstico preciso y la severidad depende del sitio afectado: estructuras basales, parénquima cerebral o leptomeninges.^{7,8} El motivo que nos provoca publicar este caso clínico es mostrar que la tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública latente, y para señalar la importancia del diagnóstico oportuno con tratamiento inmediato, ya que la afectación neurológica continúa siendo la forma de presentación más severa que atenta contra la vida del paciente y que, además, tiene un alto índice de secuelas neurológicas irreversibles.

Presentación del caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de 3 años y 6 meses de edad originaria y residente de Río Verde, San Luis Potosí, con antecedentes de importancia de Combe positivo debido a tía política en tratamiento por tuberculosis pulmonar. Tiene esquema de vacunación completo para su edad (incluyendo BCG).

Inicia padecimiento actual hace cuatro semanas con cuadro caracterizado por fiebre previamente tratada como faringitis, sin especificar antibiótico, se agregan crisis convulsivas por lo cual es ingresada al Hospital General de Río Verde donde se diagnostica como crisis febriles, dándose tratamiento a base de cefotaxima (100mg/kg/día), claritromicina (15 mg/kg/día) y difenilhidantoína (8mg/kg/día), posterior a cinco días se realiza alta domiciliaria. Persiste la fiebre y crisis convulsivas, por lo cual reingresa y se agrega al tratamiento aciclovir (750 mg/m²sc/día). Se toma muestra de líquido cefalorraquídeo, con co-aglutinación negativa. Se toma tomografía computada de cráneo que muestra dos lesiones hipodensas en ambos hemisferios cerebrales. Egresan nuevamente por la realización de interconsulta al servicio de infectología, pero los familiares acuden a hospital privado en la ciudad de Aguascalientes, durante cinco días donde se maneja con cefotaxima, ceftriaxona, (ambos antibióticos), difenilhidantoína y dexametasona. Debido a la falta de capacidad para solventar los gastos, se le da el alta, y se le recomienda la búsqueda de algún tratamiento, por lo cual acude al Hospital Miguel Hidalgo. Se recibe afebril, con los siguientes signos vitales: tensión arterial: 83/56 mmHg, frecuencia respiratoria: 32 por minuto, frecuencia cardiaca: 113 por minuto, peso: 13 kg, temperatura: 36.8

grados centígrados. A la exploración neurológica se encuentra irritable, con una calificación de la escala de coma de Glasgow de 13 puntos, a expensas de 5 puntos en respuesta motora, 4 puntos respuesta ocular y 4 puntos en la respuesta verbal, pupilas isocóricas de 3 mm con respuesta adecuada al estímulo luminoso, hiperreflexia osteotendinosa en las cuatro extremidades, signo de Brudzinski cefálico negativo, signo de Kernig negativo y sin rigidez de nuca. La resonancia magnética muestra lesiones hiperintensas en T1 y T2 (figura 1) compatibles con tuberculoma focal inflamatorio en sustancia blanca con edema perilesional e hidrocefalia comunicante. En el examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo, tomado a su ingreso, se encontraron 81 células, 95% mononucleares, 5% polimorfonucleares, proteínas 52 mg/dL y glucorraquia de 23 mg/dl con glucosa sérica de 111 mg/dl. Se recibe resultado de Hospital General de Río Verde, San Luis Potosí, de detección e identificación de complejo *Mycobacterium tuberculosis* por el método de *GeneXpert* en líquido cefalorraquídeo con resultado positivo y sensible a rifampicina; se inicia inmediatamente isoniacida (5 mg/kg/día), rifampicina (10 mg/kg/día), pirazinamida (30 mg/kg/día) y etambutol (15 mg/kg/día) además de Prednisona (1 mg/kg/día). Durante su estancia presenta deterioro neurológico que motivó el ingreso al servicio de terapia pediátrica, se realiza control de neuroimagen documentando hipertensión intracraneal por hidrocefalia obstructiva, por lo que fue necesario la colocación de sistema de drenaje ventrículo-peritoneal para resolver la complicación. Ya resuelta la urgencia neurológica regresa a infectopediatría y posteriormente, después de 18 días de estancia intrahospitalaria, se realiza egreso domiciliario con tratamiento antifímico a dosis ya mencionadas, bajo supervisión y seguimiento epidemiológico. Tratamiento anticonvulsivo a base de levetiracetam (60 mg/kg/día). Con control por la consulta externa multidisciplinario con los servicios de infectología, neurología, neurocirugía, nutrición, pediatría general y medicina física y rehabilitación.

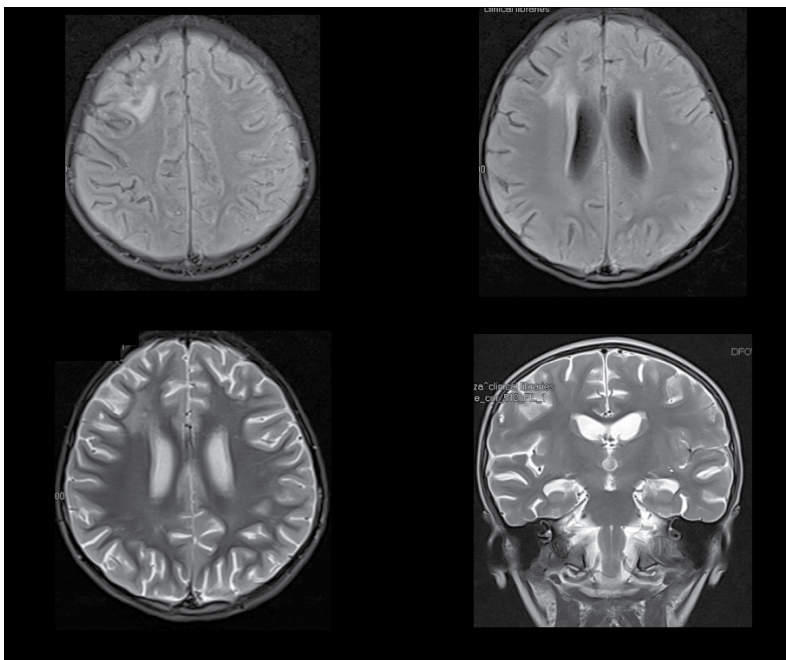


Figura 1. Imágenes por resonancia magnética de la paciente, tomadas el segundo día de estancia hospitalaria en Hospital Miguel Hidalgo. **A:** Corte axial en T1 que muestra lesiones hiperintensas con edema perilesional. **B:** Se observa ventriculomegalia y una zona hiperdensa en el hemisferio derecho. **C:** Corte axial en T2 que muestra imágenes hiperintensas y zonas de edema perilesional. **D:** Corte coronal en T2 que muestra zonas hiperintensas cercanas a la unión entre sustancia gris y blanca.

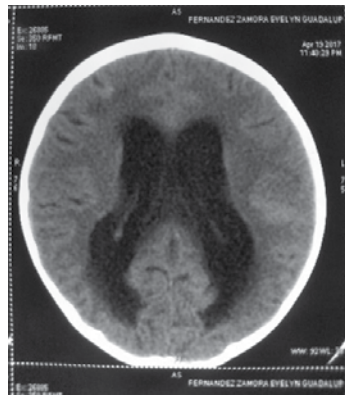


Figura 2. Hidrocefalia obstructiva secundaria a tuberculomas que provocó hipertensión intracraneal. Hubo necesidad de colocar sistema de derivación ventrículo-peritoneal.

Discusión

La meningitis tuberculosa es la manifestación clínica más temida de la tuberculosis, y la infección del sistema nervioso central es común en países en vías de desarrollo, y países donde la tuberculosis es considerada endémica.² Los síntomas y los signos se deben a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa, liberada al líquido cefalorraquídeo, a partir de: a) ruptura de tubérculos caseosos implantados en encéfalo y meninges durante la bacilemia temprana que acompaña a la infección; b) granulomas o tuberculomas menígeos, y c) replicación de micobacterias en plexos coroides.⁹ Los periodos que caracterizan el cuadro clínico de la meningitis tuberculosa se caracterizan por lo siguiente:

Primer periodo: de evolución insidiosa y con manifestaciones inespecíficas como fiebre intermitente o continua de baja intensidad, asociada con vómito, irritabilidad, anorexia, cambios en la conducta, y ocasionalmente, apatía. Su duración es de una a dos semanas. Segundo periodo: se hacen evidentes los síntomas de tipo meníngeo en forma aguda (rigidez de cuello, Kernig, Brudzinski, crisis convulsivas). Se instaura dos a tres días del primer estadio acompañándose además de somnolencia o letargo, vómito, cefalea, anisocoria y

parálisis de pares craneales II, III, IV, VI y VIII. Algunos niños presentan movimientos atetósicos, confusión mental progresiva y descenso del nivel de conciencia. Tercer periodo: es el más grave y se caracteriza por estupor o coma; irregularidades en la frecuencia respiratoria y cardíaca; incremento de la fiebre, convulsiones, opistótonos, rigidez de descerebración o decorticación, ocasionalmente se observa papiledema, y persistencia de afección de pares craneales.^{10,11} El diagnóstico de la meningitis tuberculosa es un reto debido a la clínica inespecífica y la poca cantidad de bacilos de tuberculosis en el líquido cefalorraquídeo.¹² En numerosas publicaciones se ha señalado el hecho de que el establecimiento de su diagnóstico y tratamiento tempranos reduce notablemente su mortalidad y sus secuelas. Los métodos convencionales utilizados para el aislamiento, identificación y determinación de susceptibilidad antimicrobiana de micobacterias son lentos, laboriosos, y requieren de procesos secuenciales complejos, equipos de alta tecnología, cabinas de bioseguridad, áreas especiales y personal altamente experimentado y capacitado. Adicionalmente, el diagnóstico de las infecciones por micobacterias en localizaciones extrapulmonares se realiza con muy baja fre-

cuencia, debido a que la obtención de las muestras necesarias para estudio requiere de métodos invasivos, es difícil el obtener muestras adicionales y el número de micobacterias siempre es menor al encontrado en muestras pulmonares.^{13,14} De las numerosas pruebas disponibles de amplificación de ácidos nucleicos para el diagnóstico de tuberculosis, la prueba de *GeneXpert* MTB/RIF es una de las más ampliamente evaluadas y que la Organización Mundial de la Salud ha estudiado y recomendado para su empleo en la detección del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y su susceptibilidad a la rifampicina, basándose en su sensibilidad, especificidad, simplicidad técnica y rapidez.¹⁵⁻¹⁷ Gustavo Barriga y cols evaluaron la prueba de *GeneXpert* utilizando en 693 muestras de origen extrapulmonar, principalmente de líquido cefalorraquídeo, reportando una sensibilidad de 73.2% y especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 95.6%; otra ventaja adicional de la misma fue el tiempo requerido para la obtención de un resultado positivo en promedio, de 2.5 horas, comparado con el cultivo, que varía de 14 a 34 días, dependiendo del medio de cultivo utilizado, al igual que la disposición de la sensibilidad a la rifampicina, que con los métodos tradicionales requiere de 2 a

3 semanas adicionales.¹⁸ El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente, esto facilitará el cumplimiento y evitará los fracasos y la creación de resistencias.^{19,20} Se deben distinguir tres aspectos funcionales de la acción de los medicamentos antituberculosos: la actividad bactericida precoz (destrucción rápida de gran cantidad de bacilos que se multiplican activamente), la actividad esterilizante (destrucción de poblaciones de bacilos que se multiplican de manera lenta e intermitente) y la prevención de la aparición de resistencia a la medicación. Se deben utilizar tres o cuatro drogas en forma combinada en los primeros dos meses (fase inicial intensiva) para eliminar la mayor parte de la población bacilar rápidamente y obtener la negativización bacteriológica en el plazo más breve posible. En los meses restantes (fase de continuación), se administran, por lo menos, dos drogas, cuyo objetivo es reducir el número de bacilos persistentes a fin de evitar recaídas después de haber finalizado el tratamiento. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.^{21,22,23}

Conclusiones

La tuberculosis es un problema de salud a nivel internacional cuya trascendencia y magnitud se reflejan en la morbilidad y mortalidad reportadas. En México se considera que algunos grupos de la población infantil, tales como lactantes y preescolares tienen mayor riesgo de adquirirla por lo que es necesario un diagnóstico temprano y oportuno para limitar el daño. El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico acertado, la elección adecuada del esquema terapéutico, la correcta dosificación de las drogas y el cumplimiento bajo la supervisión epidemiológica adecuada.

Bibliografía

1. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, World Health Organization: Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. World Health Organization, Geneva 2006.
2. Jacobs RF, Strake JR. Tuberculosis in Children. *Med Clin North Am* 2014;77:1335-1351.
3. Waagner DC. The Clinical presentation of Tuberculosis Disease in Children. *Pediatric Ann.* 2014; 10: 622.
4. Idriss SH, Anwar AS, KronfolNM. Tuberculosis Meningitis in Childhood. *Am J Dis Child.*1976;130:364-67.
5. Waecker NJ, Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;9:539-43.
6. Gutiérrez RM, Solís Ma-IM, Moran FL. Meningitis tuberculosa. En: Gómez DB, Coria JLL (eds). *Infectología Práctica en el Paciente Pediátrico.* 1ª ed. Corinter. México.2003:109-116.
7. Paláu J-MC. Neuroinfección. En: Álvarez EP, Paláu J-MC (eds). *Infecciones en Pediatría, Prevención, diagnóstico y tratamiento.* 2ª ed. McGrawHill. Santafé de Bogotá. 1997:Cap.29:323.
8. Conelly KS. Tuberculosis in children. *Curr Pediatr.*2012 ;31:1-34.
9. Hernández PM, Arredondo JL, González SN. Meningitis Tuberculosa en Niño. *Acta Pediátrica de México.* 2014;13:165-171.
10. Curless ERFG, Mitchell CD. Central Nervous System Tuberculosis In Children *Pediatric Neurol.* 2011;17:270-274.
11. Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 2016;4:769-787
12. Noraini P, Timothy W, Daisy Vanitha J. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *Malaysian J Pathol* 2015; 37(1): 1-9
13. Lasso BM. Meningitis tuberculosa; claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect.* 2015; 28 (3): 238-247.
14. Asamoah BA. Manual de Bioseguridad en el Laboratorio. Organización Mundial de la Salud. 6a edición. Ginebra, Suiza; 2016.
15. Millman AJ, Dowdy DW, Miller CR, Brownell R, Metcalf JZ, Cattamaunchi A et al. Rapid molecular testing for TB. A Guide to respiratory isolation in the USA. Cost-benefit analysis. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e79669, 1-8.
16. Hilleman D, Rusch GS, Doheme E, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF System. *Journal Clin Microbiol.* 2011; 40 (4): 1202-1205.
17. Friedrich JO, Ridlingmaser FG, Diacon AH. Xpert MTB/Rif assay for the diagnosis of Pleural Tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49 (12): 4341-4342.
18. Barriga AG, Solís TM, Aceves RA, López ÁL, Ramírez CF, Monzalvo HME, Hernández Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares *Rev Latinoamer Patol Clin* 2014; 61 (3)
19. Centers for Diseases Control and Prevention Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis; recommendations from the national Tuberculosis Controllers Association and CDC, and Guidelines for using QuantiferON®-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection. *United States MMWR,* 54 (2015), pp. 1-55
20. S. Rüsç-Gerdes, G.E. Pfyffer, M. Casal, M. Chadwick, S. Siddiqi Multicenter laboratory validation of the BACTEC MGIT 960 technique for testing susceptibilities of Mycobacterium tuberculosis to classical second-line drugs and newer antimicrobials *J Clin Microbiol,* 44 (2016), pp. 688-692
21. Modificación a la Norma oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2015 para la prevención y control de la Tuberculosis en la atención primaria <http://www.ordenjuridico.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Modificaciones/27092015>.
22. Nemir RL, O'Hare D. Tuberculosis: review and diagnostic guidelines. *Am J Dis Child* 2016; 139:284-7.
23. González-Saldaña, N., Hernández-Porras, M., Macías-Parra, M., Monroy-Colín, V. A., Acebo-Arcentales, J. J., & Juárez-Olguin, H. (2016). Tuberculous meningitis: symptoms, diagnosis and evaluation experienced in 532 patients in a pediatric hospital. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease,* 6(3), 208-211.