

EJERCICIO CLÍNICO-PATOLÓGICO

Coordinador:
Colaboradores:

Dr. Manuel de la Lata-Romero
Dr. Juan Urrusti-Sanz
Dr. Jesús Aguirre-García
Dr. Adalberto Poblano-Ordóñez

Niño de 12 años de edad con cefalea, vómito, dolor abdominal difuso y fiebre de dos meses de evolución

Leoncio Peregrino-Bejarano,^{a*} Mariana Gil-Veloz,^a Amilcar Caballero-Trejo,^a Guillermo Vásquez-Rosales,^a Alicia Rodríguez-Velasco,^b y Abigail Hernández-Cabeza^c

Departamentos de ^aInfectología, ^bPatología y ^cPediatría Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D.F., México

Presentación del caso

El caso corresponde a un niño de 12 años de edad previamente sano que inició su padecimiento dos meses antes de su ingreso hospitalario, con cefalea universal, vómito, dolor abdominal difuso y fiebre de hasta 39 °C. Por diagnóstico clínico de fiebre tifoidea recibió ceftriaxona por 10 días y cefixima por 10 días más, hubo mejoría parcial del cuadro; la cefalea fue el único síntoma que persistió. Diez días después presentó nuevamente fiebre y se agregaron alteraciones de la conducta, desorientación en tiempo y espacio, disartria y dificultad para la deambulación. Ingresó al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, donde a la exploración se apreciaron funciones mentales superiores conservadas, reflejos de estiramiento normales, sin déficit focal, ni síndrome meníngeo.

Durante su evolución el paciente presentó oscilación del estado de conciencia, con actitud perpleja seguida de agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas que alternaban con periodos de lucidez. Se realizó punción lumbar (Cuadro I). Se inició tratamiento antibiótico con cefotaxima y vancomicina más dexametasona. En la tomografía axial computarizada pudo observarse datos compatibles con encefalitis del lóbulo temporal; el electroencefalograma mostró disfunción cerebral difusa. Se inició 20 mg/kg/ de aciclovir. La resonancia magnética de cráneo indicó límites normales, sin evidencia de hidrocefalia ni alteración en la sustancia blanca. La evolución fue desfavorable, el estado de alerta continuaba oscilando y se agregaron crisis convulsivas.

Después de 17 días de estancia hospitalaria, el paciente presentó deterioro del estado de conciencia calificado con 8 puntos en la escala de Glasgow, por lo que requirió intubación endotraqueal y manejo en terapia intensiva. Por la presencia de signos de hipertensión endocraneana se rea-

lizó ventriculostomía coronal derecha. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* fue positiva, en tanto que la PCR para VHS y el Western blot para *Borrelia burgdorferi* resultaron negativos. Se estableció el diagnóstico de meningitis tuberculosa estadio III. Se inició tratamiento antifímico con cuatro fármacos (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol). Se instaló derivación ventrículo peritoneal. La evolución posterior fue desfavorable, ya que el paciente presentó hiponatremia persistente de difícil manejo y choque séptico secundario a bacteremia por *Klebsiella pneumoniae*. El enfermo se recuperó de esta complicación pero mantenía Glasgow de 13, había aumento generalizado del tono muscular y solo respondía a preguntas sencillas. La aracnoiditis informada en ese momento se consideró progresiva. Dos meses después de iniciado el tratamiento antifímico el paciente presentó deterioro súbito del estado de conciencia; una nueva tomografía mostró compromiso talámico importante, con zonas amplias de infarto en ambos hemisferios. El paciente falleció 100 días después de su ingreso al hospital.

Cuadro I. Resultado de los estudios citoquímicos del líquido cefalorraquídeo

	Inicial	Día 1	Día 13	Día 17	Día 24
Aspecto	Agua de roca	Agua de roca	Agua de roca	Agua de roca	Ligeramente hemático
Células/mm ³	600	160	3,300	305	39
PMN	85%	20%	80%	45%	25%
MN	15%	80%	20%	55%	75%
Glucosa mg/dl	20	14	20	34	67
Proteínas mg/dl	30	177	73	95.7	368

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Leoncio Peregrino-Bejarano. Departamento Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D.F., México. Tel.: (55) 5627 6900, extensiones 22462 y 22463. Correo electrónico: leonpb73@yahoo.com.mx

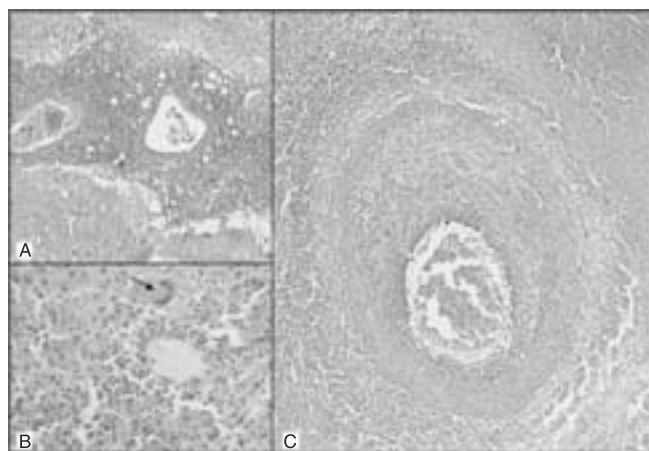


Figura 1. Cortes de tallo cerebral. A) Meninge considerablemente engrosada (centro) por infiltrado inflamatorio linfocitario. B) Junto a los linfocitos se encuentra célula gigante multinucleada tipo Langhans (flecha). C) Arteria cerebral de la base, engrosada por proliferación endotelial, disminución de la luz y necrosis del parénquima cerebral circundante.

El estudio *post mortem* se confirmó el diagnóstico de meningitis tuberculosa, con arteritis secundaria e infartos isquémicos extensos en tallo cerebral (figura 1). Además, se observó linfadenitis mesentérica tuberculosa (figura 2), así como granulomas en hígado y pulmón, por lo que se confirmó el diagnóstico de tuberculosis diseminada. Como hallazgo independiente se encontró neumatosis quística en colon, con reacción granulomatosa tipo cuerpo extraño (figura 3). La muerte se atribuyó a los infartos isquémicos extensos del tallo cerebral.

Discusión

La mortalidad general de la tuberculosis meníngea es de 33%, sin embargo, cuando se realiza el diagnóstico en

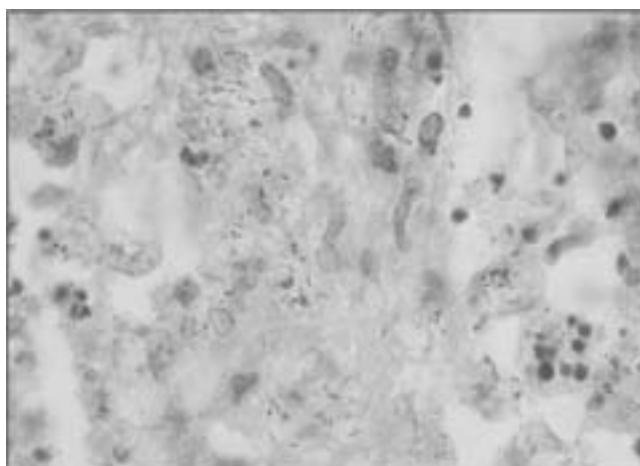


Figura 2. Corte de ganglio linfático mesentérico, tinción de Ziehl-Neelsen. Se identifican abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes.

estadios avanzados (estadio III) la mortalidad se incrementa y llega a 60%.¹⁻³

La sospecha diagnóstica se realiza por el cuadro clínico y las características del líquido cefalorraquídeo (hipoglucorraquia, aumento de la celularidad con predominio linfocitario e hiperproteinorraquia). En el caso descrito en un principio no se encontraron las características clásicas de los cambios del líquido cefalorraquídeo, y los datos inflamatorios fueron evidentes durante toda la evolución del paciente. Como es referido en algunas series pediátricas, durante las primeras cuatro semanas de evolución se espera la fluctuación de los valores, incluso la normalización de los valores del líquido cefalorraquídeo puede demorar hasta un año.³ El diagnóstico se confirma con el desarrollo de *Mycobacteria* en medios de cultivo especiales, como el de Lowenstein-Jensen; infortunadamente, el crecimiento requiere de varias semanas y los cultivos se refieren como positivos solo en 20% de los casos de meningitis tuberculosa.^{1,4,5} Actualmente hay

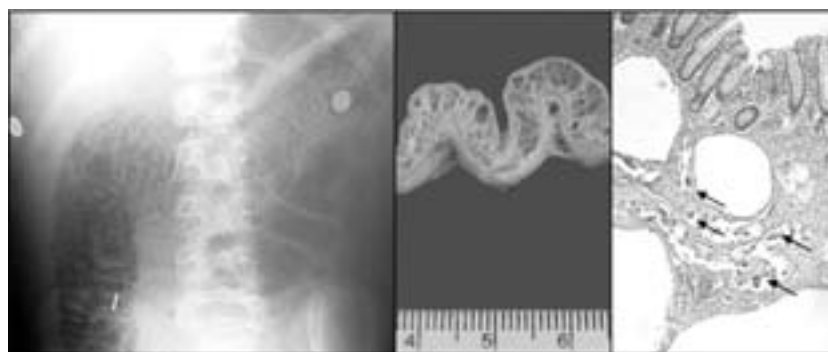


Figura 3. Neumatosis quística de colon. A la izquierda se muestra la placa simple de abdomen con alteraciones en el marco cólico, imagen que concuerda con los aspectos macroscópico (al centro) e histopatológico del colon (a la derecha), donde hay numerosas cavidades en submucosa, delimitadas por células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño (flechas).

otro método diagnóstico útil: la amplificación del ADN por la técnica PCR, prueba rápida que permite iniciar el tratamiento antes de tener la confirmación microbiológica. La PCR para *M. tuberculosis* tiene sensibilidad de 90 a 100% y especificidad mayor de 90%, según la técnica usada. Parece prometedora la determinación del gen IS6110 de *M. tuberculosis* cuantitativa anidada en tiempo real como prueba rápida para el diagnóstico de tuberculosis extraganglionar, pero está disponible solo en laboratorios de investigación.^{6,7}

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha diagnóstica con cuatro fármacos de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) por los dos primeros meses, después se continúa por ocho a 10 meses con solo dos.⁸ En general, la falla terapéutica se define como cultivos reiteradamente positivos en pacientes que reciben tratamiento adecuado. En la tuberculosis meníngea se aplica el mismo concepto, pero el aislamiento del microorganismo oscila entre 15 y 50%, por lo que el líquido cefalorraquídeo estéril y el estado clínico del paciente son de poca ayuda para sospechar progresión de la infección; si el diagnóstico se hace en fases tardías, como ocurrió en el paciente, es difícil diferenciar entre falla terapéutica y secuelas de la infección.¹ Los cultivos se esperan negativos en 90 a 95% de los pacientes después de tres meses de tratamiento; la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en los tejidos de este paciente después de 100 días de tratamiento, sugiere que probablemente hubo falla terapéutica; la limitante en este caso fue la ausencia de cultivos positivos.² Hay otras formas para identificar cepas con resistencia intrínseca y fenotipos clínicos más graves, como la cepa Beijing, pero aún no están disponibles en los laboratorios clínicos.^{9,10}

En conclusión, los autores consideran que en todo paciente con infección del sistema nervioso central de inicio inusitado se debe sospechar tuberculosis, ya que el retraso del tratamiento casi siempre tiene un pronóstico fatal.

Referencias

1. **Blumberg HM, Bruman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN.** American Thoracic Society Documents. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
2. **Jordán-Jiménez A, Tagarro-García A, Baquero-Artigao F, Castillo M.** Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. An Pediatr 2005;62:215-220.
3. **Donald P, Schoeman J, Cotton M, Zyl L.** Cerebrospinal fluid investigations in tuberculous meningitis. Ann Trop Paediatr 1991;11:241-246.
4. **Dunlap N, Bass C, Fujiwara P, Hopewell P, Horsburgh H.** Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-1395.
5. **Guy E, Thwaites T, Tinh H.** Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol 2005;4:160-170.
6. **Poonam S, Rajpal S, Sonali S, Khushboo J, Hemant J, Girdhar M.** Evaluation of the IS6110 PCR assay for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Cerebrospinal Fluid Res 2007;4:10-17.
7. **Takahashi T, Tamura M, Asami K, Kitamura E, Saito K, Suzuki T, Nonaka S.** Novel Wide-Range Quantitative Nested Real-Time PCR Assay for Mycobacterium tuberculosis DNA: Clinical Application for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. J Clin Microbiol 2008;46:1698-1707.
8. **Woodfield J.** Evidence Behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: What is the Most Appropriate Anti-microbial Treatment for Tuberculous Meningitis? J Trop Pediatr 2008;54:220-224.
9. **Brian J, Coulter S, Baretto R, Mallucci C, Romano M.** Tuberculous meningitis: protracted course and clinical response to interferon-gamma. Lancet Infect Dis 2007;7:225-232.
10. **Guy T, Caws M, Hong C.** Relationship between Mycobacterium tuberculosis Genotype and the Clinical Phenotype of Pulmonary and Meningeal Tuberculosis. J Clin Microbiol 2008;46:1363-1368.