

Tuberculosis cerebral y espinal en una paciente inmunocompetente sin daño pulmonar

Ana Laura Calderón Garcidueñas,* César Iván Peña Rúelas,** Nora Isela Ríos Sarabia,*** Rogelio Rodríguez de la Rosa****

RESUMEN

La tuberculosis con afección del sistema nervioso central representa 1% de todos los casos de tuberculosis. Se comunica el caso de una mujer inmunocompetente con daño del sistema nervioso central de tipo miliar y sin enfermedad pulmonar evidente. La tuberculosis puede afectar extensamente a sujetos inmunocompetentes. La sospecha clínica y el seguimiento de un protocolo específico para confirmar el diagnóstico, así como la instauración oportuna del tratamiento, son fundamentales para evitar secuelas neurológicas o, incluso, la muerte.

Palabras clave: tuberculosis, miliar, sistema nervioso central.

ABSTRACT

Central nervous system disease represents 1% of all tuberculosis cases. The case of an immunocompetent female with involvement of the central nervous system by tuberculosis with no lung affection is reported. Tuberculosis can affect immunocompetent patients extensively. Clinical suspicion, a specific protocol to confirm the diagnosis, and early treatment are essential to prevent neurological sequelae or death.

Key words: tuberculosis, miliary, central nervous system.

En el año 2007 se registraron 9.27 millones de nuevos casos de tuberculosis y murieron 1.32 millones de personas por esta causa.¹ La incidencia varía de 9 casos por cada 100,000

habitantes al año en Estados Unidos a 110 y 165 casos por 100,000 habitantes en Asia y África, respectivamente.^{2,3} La enfermedad del sistema nervioso central representa 1% de todos los casos de tuberculosis.^{4,5} Los tuberculomas intramedulares constituyen 0.2 a 0.5% de los tuberculomas del sistema nervioso central.⁶ La combinación de tuberculomas medulares y cerebrales es extremadamente infrecuente y existen menos de 10 casos reportados en la bibliografía.^{6,7} El diagnóstico temprano y la instauración del tratamiento son vitales para mejorar el pronóstico de los pacientes.⁸

CASO CLÍNICO

Una mujer de 18 años de edad acudió a consulta debido a un cuadro de tres meses de evolución, que se distinguía por fiebre de 38°C, sudoración profusa, debilidad generalizada, tos no productiva y pérdida de peso de 11 kg. Se agregaron cefalea intensa y progresiva, así como crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en las dos semanas previas a su llegada al hospital. A su ingreso mostraba cambios de conducta como inatención,

* Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades núm. 25, CMN Noreste, IMSS. Monterrey, México. Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Poza Rica, México.

** Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades núm. 25, CMN Noreste, IMSS, Monterrey, México. Laboratorio de Patología, HGSZ núm. 13, IMSS, Acuña, México.

*** Departamento de Infectología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

**** Departamento de Neurología, Hospital de Especialidades núm. 25, CMN Noreste, IMSS, Monterrey, México.

Correspondencia: Dra. Ana Laura Calderón Garcidueñas. Boulevard Lázaro Cárdenas 801, colonia Morelos, CP 93340, Poza Rica, Veracruz, México.

Correo electrónico: acald911@hotmail.com

Recibido: mayo, 2012. Aceptado: julio, 2012.

Este artículo debe citarse como: Calderón-Garcidueñas AL, Peña-Rúelas CI, Ríos-Sarabia NI, Rodríguez-de la Rosa R. Tuberculosis cerebral y espinal en una paciente inmunocompetente sin daño pulmonar. Rev Esp Méd Quir 2012;17(3):235-238.

desinhibición y agitación. La exploración destacó papiledema bilateral, disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo (20/70), parálisis del sexto nervio craneal izquierdo, elevación limitada del paladar blando, voz hipofónica, reflejo de hociqueo, reflejo de prensión y signo de Myerson. Se observó hipotrofia e hipotonía de los músculos de las extremidades inferiores, arreflexia derecha e hiporreflexia rotuliana izquierda, respuesta plantar indiferente bilateral y signos de irritación meníngea como Kernig, Brudzinski y Binda. El resto de la exploración física fue normal. Debido a la debilidad en las extremidades, la hipotonía, la hipotrofia muscular (la paciente practicaba futbol *soccer* en forma regular y perdió progresivamente masa muscular) y la disminución y ausencia de reflejos que sugerían una neuropatía, se solicitaron estudios de velocidades de conducción nerviosa. El estudio neurofisiológico mostró neuropatía axonal motora. La radiografía y la TC de tórax fueron normales. La resonancia magnética nuclear reveló múltiples lesiones nodulares de 2 a 10 mm que reforzaban intensamente con el contraste en forma difusa o en anillo. Las lesiones se localizaron en el cerebro, el tallo cerebral y el cerebelo. Se observó reforzamiento de las circunvoluciones cerebrales, de las meninges de la base y aracnoiditis optoquiasmática. La resonancia demostró que el mismo tipo de lesiones que había en el cerebro y el cerebelo se encontraban en la médula cervical y el tórax, así como en el cono medular (Figura 1).

Las pruebas serológicas para VIH, citomegalovirus, rubéola y *Toxoplasma gondii* fueron negativas. El estudio del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar mostró 200 células/mL, con predominio de mononucleares (73%), concentraciones bajas de glucosa (43 mg/dL) y proteínas elevadas (203 mg/dL), con pruebas negativas para hongos (hidróxido de potasio) y bacilo tuberculoso (tinción de Ziehl-Neelsen y reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). Ante la sospecha clínica de tuberculosis, se inició el tratamiento antituberculoso.

Para completar el protocolo de estudio y confirmar el diagnóstico se realizó biopsia cerebral del lóbulo parietal izquierdo. La biopsia mostró un proceso inflamatorio intenso con abundantes linfocitos y macrófagos; en la corteza cerebral y la sustancia blanca se observaron lesiones con centro necrótico y numerosos granulomas con células gigantes multinucleadas tipo Langhans,

células epitelioides y linfocitos, los cuales tendían a coalescer. La tinción de Ziehl-Neelsen reveló numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en las meninges y en el parénquima (Figura 2). Los estudios de PCR y PCR anidada en tejido cerebral demostraron *Mycobacterium tuberculosis*.

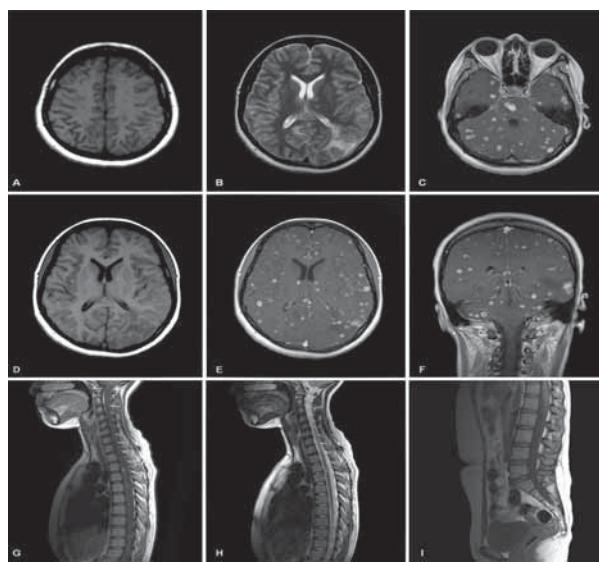


Figura 1. Resonancia magnética que muestra múltiples nódulos localizados en el cerebro, el cerebelo, la médula espinal cervical, torácica y el cono medular. Corte axial en T1 (A), corte axial en T2 (B), corte axial en T1 con contraste (C), corte axial en *flair* (D), corte axial en T1 con contraste (E), corte coronal en T1 con contraste (F), corte sagital en T1 con contraste (G), corte sagital en T2 (H), corte sagital en T1 con contraste (I).

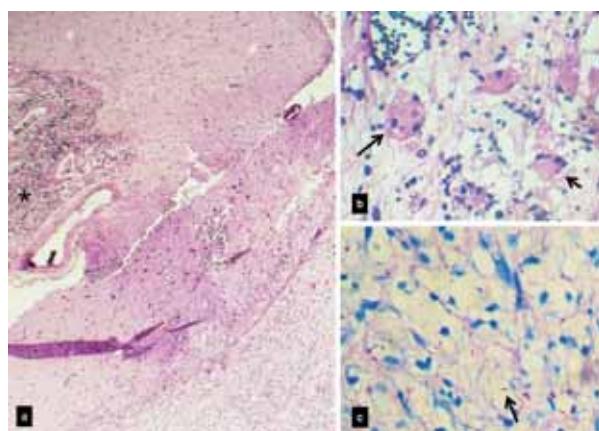


Figura 2. A. Meningitis linfoplasmocitaria (*) intensa (H&E x100). B. Células gigantes multinucleadas (flecha) tipo Langhans (H&E x400). C. Bacilos (flecha) ácido alcohol-resistentes en el tejido cerebral (Ziehl-Neelsen x400).

Al corroborar el diagnóstico, la paciente fue tratada durante seis meses con 600 mg/día de rifampicina, 300 mg/día de isoniacida, 1,600 mg/día de pirazinamida y 1,600 mg/día de etambutol. Posteriormente se le administró, durante un año, isoniacida (200 mg/día) y rifampicina (150 mg/día). Inicialmente recibió dexametasona a dosis de 8 mg cada ocho horas durante mes y medio, y después prednisona en dosis reductiva durante 35 días (tabletas de 50 mg, una entera cada 24 horas durante siete días, 3/4 de tableta cada 24 horas por siete días, 1/2 tableta cada 24 horas durante siete días y 1/4 de tableta cada 24 horas por siete días).

La paciente experimentó mejoría progresiva con el tratamiento. Después del tercer mes, la resonancia magnética mostró la desaparición de la mayor parte de las lesiones y disminución del tamaño de las restantes. Actualmente, la paciente completó un año continuo de tratamiento, tiene una vida normal y realiza todas sus actividades sin ninguna restricción.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo de tuberculosis incluyen malnutrición, hacinamiento, pobreza, daño del sistema inmunitario y susceptibilidad genética.^{3,4,9} La paciente procedía de un medio socioeconómico débil, con nutrición deficiente y hacinamiento familiar. La tuberculosis del sistema nervioso central es el resultado de la diseminación hematogena de la bacteria que comienza con la aparición de pequeños focos tuberculosos (focos de Rich) en el cerebro, la médula espinal o las meninges.⁴ El bacilo se disemina y despierta una respuesta inflamatoria de células T.⁸

En niños, las manifestaciones clínicas incluyen fiebre, rigidez de nuca, convulsiones y dolor abdominal.¹⁰ Los adultos generalmente sufren meningitis clásica, así como déficit neurológico focal, cambios de conducta y alteraciones de conciencia.¹¹ La paciente tenía meningitis de predominio basal y diseminación de las lesiones en todo el sistema nervioso central.

En este caso, además del cuadro clínico, el análisis del líquido cefalorraquídeo apoyó el diagnóstico de tuberculosis, ya que mostró pleocitosis a expensas de linfocitos, proteínas aumentadas e hipoglucorraquia.^{4,7,12} La identificación del bacilo en el líquido cefalorraquídeo

confirma el diagnóstico; sin embargo, la tinción tradicional y el cultivo son relativamente insensibles.⁴ En este caso, el estudio bacteriológico del líquido fue negativo.

La resonancia magnética y la TC son útiles para la caracterización y localización de la tuberculosis en el sistema nervioso central.¹³ Los tuberculomas pueden crecer como lesiones de baja o alta densidad, o masas redondas o lobuladas con paredes irregulares que muestran reforzamiento homogéneo o en anillo después de la administración del medio de contraste.⁴

En esta paciente, los estudios iniciales para determinar el origen de la enfermedad fueron negativos, pero el comportamiento clínico, las características del líquido cefalorraquídeo y los estudios de imagen condujeron a la sospecha de tuberculosis. La biopsia cerebral mostró pequeños granulomas y ocasionales células gigantes multinucleadas. Estos hallazgos sugirieron una respuesta inmunitaria deficiente, por lo que se investigó si existían defectos inmunológicos congénitos y adquiridos, los cuales se descartaron.

La enfermedad pulmonar y la extrapulmonar se tratan con regímenes semejantes. A menos que se sospeche que hay resistencia a los medicamentos, se recomiendan los corticoesteroides coadyuvantes en meningitis tuberculosa en pacientes VIH negativos.¹⁰ La dexametasona ha demostrado disminuir la mortalidad en personas con meningitis tuberculosa,¹⁴ así como las secuelas neurológicas.¹⁵ Aún es controvertido el tiempo que debe durar el tratamiento; la mayoría recomienda cuatro semanas,^{14,15} mientras algunos autores sugieren seis a ocho semanas.¹⁶ En esta paciente, cuando se trató de disminuir la dosis de esteroide a las dos semanas, y retirarlo a la cuarta semana, se manifestaron síntomas y signos de hipertensión endocraneal, por lo que el tratamiento se mantuvo durante seis semanas.

En este caso se corroboró clínicamente la neuropatía axonal motora, mediante estudios de velocidad de conducción nerviosa. Estas manifestaciones precedieron incluso a las cerebrales. Se sabe que la tuberculosis es una causa poco frecuente de polineuropatía, aunque la fisiopatología es motivo de controversia.¹⁷ La neuropatía remitió con el tratamiento, al igual que el resto de los síntomas. Este caso es de particular relevancia porque muestra una diseminación extensa de la enfermedad en el sistema nervioso central en una mujer joven, sin in-

dicios clínicos ni radiológicos de enfermedad pulmonar. A pesar de los estudios negativos en el líquido cefalorraquídeo, la sospecha clínica determinó la indicación de antifímicos. La complementación diagnóstica con biopsia cerebral y TB-PCR justificó mantener el esquema antifímico. No obstante la gravedad clínica inicial y las múltiples lesiones localizadas desde el cerebro hasta el cono medular, la paciente tuvo una respuesta adecuada al manejo. El diagnóstico temprano y el tratamiento específico son fundamentales para la prevención de daño neurológico permanente.

CONCLUSIÓN

La tuberculosis del sistema nervioso central puede ser extensa, afectar a pacientes inmunocompetentes y no dañar de manera evidente los pulmones. Cuando existe la sospecha clínica, aun con resultados de laboratorio rutinarios negativos, debe instaurarse el tratamiento. En estos casos, la biopsia cerebral puede confirmar el diagnóstico. La intervención terapéutica oportuna evita la muerte y previene las secuelas neurológicas.

REFERENCIAS

1. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. WHO Press; 2009. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
2. De Bibiana JT, Rossi C, Rivest P, Zwerling A, et al. Tuberculosis and homelessness in Montreal: A retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2011;11(1):833.
3. Afroze D, Mir AW, Kirmani A, Shakeel-ul-Rehman, et al. Improved diagnosis of central nervous system tuberculosis by MPB64-Target PCR. *Braz J Microbiol* 2008;39(2):209-213.
4. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2):243-261.
5. Abuhamad M, Bo X, Yan C. Central nervous system tuberculomas: a review article. *Am J Infect Dis* 2008;4(2):168-173.
6. Park HS, Song YJ. Multiple tuberculoma involving the brain and spinal cord in a patient with miliary pulmonary tuberculosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2008;44(1):36-39.
7. Niazi F, Badshah M, Irshad M, Rao S. Concurrent intramedullary spinal cord and intracranial tuberculomas. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20(2):132-134.
8. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 2009;9(2):94-99.
9. Taype CA, Shamsuzzaman S, Accinelli RA, Espinoza JR, Shaw MA. Genetic susceptibility to different clinical forms of tuberculosis in the Peruvian population. *Infect Genet Evol* 2010;10(4):495-504.
10. Chatterjee S. Brain tuberculomas, tubercular meningitis, and post-tubercular hydrocephalus in children. *J Pediatr Neurosci* 2011;6(Suppl 1):96-100.
11. Cárdenas G, Soto-Hernández JL. The many faces of central nervous system tuberculosis. *Arch Neurol* 2011;68(8):1078.
12. Pasco PM. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2012;5(1):49.
13. Helmy A, Antoun NM, Hutchinson PJ. Cerebral tuberculoma and magnetic resonance imaging. *J R Soc Med* 2011;104(7):299-301.
14. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741-1751.
15. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD002244.
16. Lasso BM. Tuberculous meningitis: tips for diagnosis and proposals for treatment. *Rev Chilena Infectol* 2011;28(3):238-247.
17. Orrell RW, King RH, Bowler JV, Ginsberg L. Peripheral nerve granuloma in a patient with tuberculosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):769-771.