

Aspectos inmunopatológicos de la tuberculosis meníngea

Rogelio Hernández-Pando,* José Luis Soto-Hernández,** Citlaltepeltl Salinas-Lara***

* Sección de Patología Experimental, Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

** Departamento de Infectología, *** Departamento de Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años originaria del Estado de México, sin antecedentes heredofamiliares y patológicos importantes para su padecimiento, el cual lo inició en febrero de 1996, presentando alteraciones en la marcha. En el Hospital General de México se diagnosticó lesión de columna y se indicó tratamiento quirúrgico que no se realizó por falta de recursos económicos. Seis meses después presentó cefalea holocraneana, opresiva, con fiebre, náuseas, vómito y deterioro de las funciones mentales, por lo que se hospitalizó en Tijuana, en donde se inició tratamiento antituberculosis por supuesto cuadro meníngeo y se trasladó al Instituto Nacional de Neurología en donde ingresó con cefalea frontoparietal pulsátil intensa, constante y sin irradiaciones que la mantenía postrada en cama, un día después se agregó hipertermia no cuantificada, escalofríos intensos, piloerección, náusea y vómito con deterioro progresivo, presentando alteración y desorientación en persona y tiempo. En la exploración física presentaba desorientación en tiempo y lugar, con alteraciones de la memoria reciente y cálculo, VI bilateral, Chaddock bilateral. El diagnóstico presuncional fue meningitis crónica tuberculosa o fúngica. Se realizó ELISA para VIH que fue negativo y punción lumbar con obtención de líquido cefalorraquídeo (LCR) que mostró glucosa de 12, proteínas 161, células 1,003. Persistió con rigidez de nuca, papiledema izquierdo; se realizó resonancia magnética que mostró reforzamiento de las cisternas de la base y lesiones punti-

formes hiperintensas en todo el parénquima cerebral, desde las secuencias T2 mostraba múltiples lesiones hiperintensas, puntiformes localizadas tanto en la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales como en los hemisferios cerebelosos. En la secuencia T1 estas lesiones eran isointensas con respecto al parénquima cerebral y con el medio de contraste reforzaban en forma puntiforme, además mostraba reforzamiento de las cisternas supraselar, carotídeas, interpeduncular y del valle Silvano. El sistema ventricular supra e infratentorial no mostraba alteraciones en sus dimensiones, se interpretó como proceso inflamatorio con afectación tanto en espacio subaracnoideo como parénquima cerebral. Se realizó ELISA para neurocisticercosis que fue negativa, el LCR era de aspecto turbio con tensión de apertura de 300 mmH₂O, se reportó cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Egresó con evolución favorable, mejoría en la fuerza muscular en miembros inferiores. La punción lumbar de control mostró tensión de apertura de 100 mmH₂O y de cierre de 80 mmH₂O, células 25, proteínas 28, glucosa 50. Se terminó tratamiento antituberculoso el 30 de septiembre de 1997. El 1 de diciembre 2008 acudió por presentar cefalea bifrontal de un año de evolución, de tipo opresivo, pulsátil, así como acufeno de duración variable desde una hasta 24 h con sensación de mareo, se exacerbaba en medios de transporte produciéndole vómito, sensación de pesantez y dolor en cuello, ánimo triste, dificultad para concentrarse, exploración neurológica normal.

ANTECEDENTES

La tuberculosis (TB) es una importante enfermedad infecto-contagiosa que afecta principalmente a los pulmones. El agente causal *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es un microorganismo patógeno intracelular facultativo que puede producir tanto enfermedad progresiva como infección latente asintomática.¹ Generalmente la infección inicial o primo-infección se lleva a cabo en los pulmones durante la niñez y en la mayoría de los casos es controlada por el sistema inmunológico. En el mundo, esta enfermedad produce cada año cerca de 1.6 millones de defunciones con nueve millones de nuevos casos y un tercio de la humanidad tiene infección latente, lo cual la convierte en la enfermedad infecto-contagiosa más relevante a nivel mundial.²

A pesar de que actualmente la TB es curable, se necesita de cuatro antibióticos administrados por seis a nueve meses, lo que redundaría en una alta tasa de abandono. Esta situación ha promovido recaídas y el surgimiento de cepas resistentes a varios antibióticos, lo cual complica aún más el tratamiento al incrementar su costo y toxicidad. La emergencia de cepas resistentes, la pandemia VIH/SIDA y el deterioro de los sistemas de salud pública en los países subdesarrollados han contribuido a empeorar la situación; de hecho, es en los países en vías de desarrollo en donde ocurren 95% de los casos de TB activa y 98% de todas las defunciones.² El consenso mundial es que para que exista un eficiente control de la TB se requiere de diagnóstico y tratamiento oportuno, quimioprofilaxis y vacunación eficiente, la cual debería ser el factor más importante. Sin embargo, la vacuna actual BCG (Bacilo de Calmette Guérin) está lejos de ser la vacuna ideal, ya que el nivel de protección que confiere es muy irregular.

TUBERCULOSIS CEREBRAL, PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Aunque la TB es fundamentalmente una enfermedad pulmonar, otros órganos y tejidos también pueden afectarse, la TB cerebral es la forma más grave, ésta constituye 5 a 15% de los casos de TB extrapulmonar en los países en desarrollo y predomina en la población infantil.³ Existen varias formas de TB cerebral, la más común es la meningitis tuberculosa, le siguen el tuberculoma, el absceso tuberculoso, la TB miliar cerebral, la encefalopatía tuberculosa, encefalitis y arteritis tuberculosa.⁴ La TB cerebral es con frecuencia fatal (30%) y la mitad de los casos de los pacientes sobrevivientes quedan con graves

secuelas. La causa más frecuente de la TB cerebral es *Mycobacterium tuberculosis*, otras micobacterias no tuberculosas como *Mycobacterium intracellulare* también pueden producir TB cerebral, sobre todo en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁴ Se estima que la TB cerebral se desarrolla aproximadamente en uno de cada 300 casos de tuberculosis pulmonar (TBP) no tratada, acompañándose de afección miliar en 50%. Algunos estudios refieren que por lo menos 75% de los individuos con TB cerebral tenían infección pulmonar de seis a 12 meses antes de manifestarse el cuadro clínico en el SNC,⁵⁻⁸ es interesante que aproximadamente 25 a 30% de los casos de TB cerebral no cursen con TBP.

Desde el punto de vista anatomopatológico la apariencia macroscópica del cerebro con meningitis tuberculosa puede ser característica.⁹⁻¹¹ Las meninges de la base del cerebro están engrosadas por un exudado grisáceo que inicialmente cubre la parte anterior del puente y de la cisterna basal, pero subsecuentemente se extiende hacia las cisternas de Silvio y la cisterna magna. El exudado inflamatorio también puede envolver a la médula espinal y puede mostrarse como una leve opacidad verde-grisácea de las meninges sobre la convexidad cerebral (Figura 1). La cantidad del exudado depende tanto de la extensión como de la duración de la meningitis, pero en casos raros, generalmente en adultos, es focal, limitado a una pequeña área de la superficie del cerebro y en la base. Cuando está circunscrito, el exudado es secundario a un tuberculoma adyacente en el cerebro. Al corte, el cerebro muestra grados variables de edema, hidrocefalia, infartos en los territorios de las arterias cerebrales media y también pueden ser encontrados granulomas. Histológicamente, el exudado meníngeo consiste de linfocitos y macrófagos con la formación de algunos granulomas que pueden tener un área central de necrosis caseosa rodeada por células epitelioides y linfocitos; células gigantes de tipo Langhans también pueden estar presentes con células epitelioides, pero casi siempre son escasas o ausentes (Figura 1). Los bacilos varían en número y pueden estar ausentes en los casos donde el tratamiento ha sido iniciado. Un aspecto distintivo es la lesión de los vasos arteriales de la base del cerebro, que con frecuencia están afectados por la reacción inflamatoria, particularmente localizada en el espacio subintimal, resultando en una forma de endovasculitis con fibrosis y trombosis (endoarteritis obliterativa). Estos cambios vasculares con frecuencia son responsables de la producción de infartos múltiples en los ganglios basales debido a la oclusión de los vasos perforantes (Figura 1).

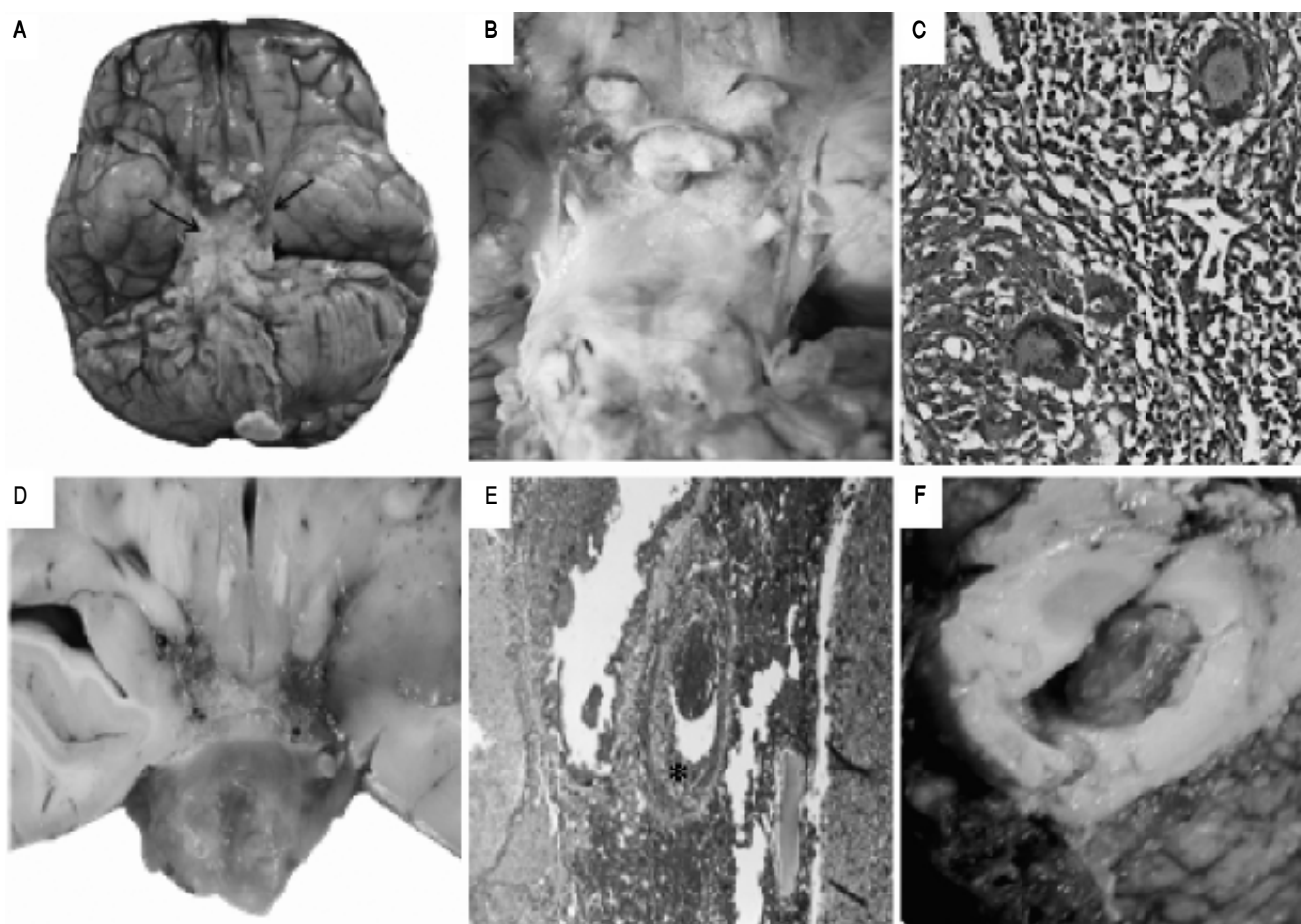


Figura 1. Lesiones anatómicas características de la tuberculosis meníngea. **A.** Superficie basal del encéfalo que muestra exudado inflamatorio que cubre la totalidad del puente (flechas). **B.** Acercamiento de la base del cerebro, el puente está cubierto por exudado inflamatorio de color grisáceo característico de la tuberculosis meníngea. **C.** Histológicamente, dicho exudado está constituido por abundantes linfocitos, macrófagos y algunas células gigantes tipo Langhans. **D.** Infarto, edema y congestión de los cuerpos basales. **E.** La lesión isquémica es debida a endoarteritis obliterativa de los vasos arteriales de la base del cerebro, nótese la inflamación y fibrosis en el área subintimal (asterisco). **F.** Tuberculoma subependimario que hace prominencia en la superficie del cuarto ventrículo.

Los tuberculomas son lesiones parenquimales que corresponden a masas redondas u ovales de tejido inflamatorio granulomatoso con tamaño de dos a 12 mm, pueden tener forma lobulada cuando varios nódulos se unen. Estas lesiones pueden ser únicas (Figura 1), pero la mayoría de las veces son múltiples y también pueden encontrarse en los plexos coroides y en relación con el epéndimo. En países tropicales los tuberculomas cerebelares representan la forma más frecuente de masa intracraneana en niños.

El absceso tuberculoso cerebral corresponde a una área de tejido inflamatorio con un centro necrótico que contiene numerosas micobacterias y está rodeado por una cápsula, similar a la que producen los microorganismos piógenos, pero sin la característica reacción folicular, incluyendo células epitelioides y

células gigantes tipo Langhans. Los abscesos tuberculosos epidurales son usualmente una complicación de la TB espinal o enfermedad de Pott, que generalmente afecta a los cuerpos y discos intervertebrales.¹²

Desde el punto de vista patogénico se cree que la TB cerebral, como cualquier otra forma de TB, empieza con infección pulmonar y es seguida de diseminación hematógena a sitios extrapulmonares, incluido el sistema nervioso central (SNC). Con base en sus investigaciones clínicas y experimentales Rich y Mc Cordock sugirieron que la TB cerebral se desarrolla en dos etapas, inicialmente durante la fase bacterémica o poco después de la infección primaria se desarrollan en el cerebro lesiones inflamatorias nodulares pequeñas (focos de Rich). Estas lesiones tempranas pueden localizarse en las menin-

ges o en la superficie pial o subependimaria del cerebro y pueden permanecer latentes por un largo periodo. Posteriormente, estas lesiones crecen y se rompen comunicándose al espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales para producir TB meníngea, la forma más común de TB cerebral.¹³

Modelos experimentales de TB cerebral se han establecido en conejos,^{14,15} ratón^{16,17} y cerdos.¹⁸ Aunque éstos reproducen en cierto grado a la enfermedad humana, en general estos modelos son muy artificiales debido a que usan la vía de infección intravenosa o intracisternal en vez de la vía respiratoria. Recientemente, los autores de la presente investigación establecieron un modelo de TB cerebral en ratones singénicos BALB/c en el que se usa la vía de infección respiratoria (intratraqueal), usando cepas de *M. tuberculosis* aisladas del LCR de pacientes con TB cerebral de un estudio epidemiológico realizado en Colombia; estas cepas tienen una estructura genética diferente a la observada en las cepas que producen enfermedad pulmonar.¹⁹ Este modelo experimental reproduce de manera más cercana a la enfermedad humana y además muestra que existen cepas con genotipo distintivo que seguramente expresan moléculas específicas que les permite infectar selectivamente al SNC (neurotropismo). La expresión de moléculas distintivas por parte de las bacterias que le permiten infectar al cerebro es un aspecto muy importante, pues el SNC está dotado de una barrera especial que lo mantiene aislado y libre de microorganismos circulantes en sangre, la cual se denomina barrera hemato-encefálica. Los microorganismos capaces de infectar al SNC han desarrollado factores específicos de virulencia, los cuales permiten a éstos inicialmente unirse a la superficie de las células endoteliales, ingresar en ellas y posteriormente invadir el parénquima cerebral.²⁰ Estudios *in vitro* han demostrado que *M. tuberculosis* puede adherirse, invadir y atravesar las células endoteliales,²¹ y amplios estudios clínico-epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de TB meníngea, como lo es pertenecer a ciertas poblaciones étnicas, lo cual sugiere que existe contribución de la genética de los pacientes y de las cepas bacterianas,²² en este sentido algunos polimorfismos de receptores de inmunidad innata se han asociado a la TB meníngea y moléculas específicas de la bacteria potencialmente se pueden asociar al posible neurotropismo, como lo son la hemaglutinina asociada a heparina, una invasina que expresa la bacteria en su superficie y le permite adherirse a la membrana celular uniéndose a receptores específicos e invadir a las células epiteliales como el endotelio

vascular, facilitando así la diseminación bacteriana.²³ Otra molécula de la micobacteria con la capacidad potencial de participar en la neuroinvasión es el antígeno denominado proteína similar a histona (HLP, *histone like protein*), la cual permite a *Mycobacterium leprae* interaccionar con la laminina de las células de Schwann facilitando la penetración de la bacteria al citoplasma celular,²⁴ esta molécula también es expresada por *M. tuberculosis* y se ha observado que las bacterias con la actividad neurotrópica ya mencionada sobreexpresan significativamente estas moléculas.

Los autores del presente trabajo concluyeron un estudio de genotipificación de *M. tuberculosis* aislados del LCR de pacientes con TB cerebral estudiados en el Instituto Nacional de Neurología.²⁵ El genotipo de la bacteria del presente caso clínico correspondió al LAM 3 con el Share type 53, el cual es similar al genotipo correspondiente a las cepas aisladas del LCR de pacientes en Colombia y que mostraron aparente neurotropismo en el modelo experimental de TB en ratones BALB/c infectados por vía intratraqueal. En un experimento preliminar infectando ratones por la misma vía con esta cepa se pudo observar después de 28 días de infección en el cerebro, numerosas micobacterias y lesiones histológicas caracterizadas por necrosis neuronal en la quinta circunvolución temporal e infiltrado inflamatorio crónico en el espacio subaracnoideo, que son alteraciones histológicas similares a las observadas en los animales infectados con las cepas de pacientes colombianos. Es entonces posible que el genotipo de estas cepas pudiera estar asociado a neurotropismo.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y CEREBRAL

La respuesta inmunológica en contra de *M. tuberculosis* es compleja pero también eficiente, puesto que sólo 5% de las personas que se infectan por primera vez desarrollan TB progresiva. En la infección pulmonar la respuesta de inmunidad innata es crucial en la fase inicial y es esencialmente protagonizada por los macrófagos alveolares y las células dendríticas, las cuales reconocen componentes moleculares de la bacteria (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*) a través de diversos receptores, tales como los tipo Toll (TLR2, TLR4 y TLR9), factor C3 del complemento, tipo lectina C, receptor para manosa y para el componente Fc de anticuerpos, entre otros.²⁶ Algunos de estos receptores también contribuyen en la activación macrofágica mediada

por citocinas y quimiocinas. Otras células también importantes en la inmunidad innata en contra de *M. tuberculosis* son las células epiteliales de las vías aéreas, las cuales son la fuente principal de péptidos antimicrobianos como las beta-defensinas y cathelicidina que son eficientes factores en la eliminación temprana de las bacterias y también participan atrayendo y activando linfocitos T.²⁷

La actividad fagocitaria de los macrófagos es crucial en la eliminación de las micobacterias, la cual se lleva a cabo por la producción de radicales libres de oxígeno, óxido nítrico y la unión de fagosomas con lisosomas. Sin embargo, es en este proceso en el que las micobacterias han desarrollado diversas estrategias moleculares, por medio de las que la bacteria evita su destrucción, por ejemplo, acidificando los lisosomas.²⁸ La bacteria puede también manipular a los macrófagos evitando la muerte por apoptosis, éste constituye un mecanismo de defensa importante pues con la apoptosis se elimina tanto a las células infectadas como a las bacterias.²⁹ Las células dendríticas son un nexo de interacción entre la inmunidad innata y la adquirida, éstas reconocen a PAMP micobacterianos por intermedio de los receptores DC-Sign, TLR9 y dectina 1, para posteriormente presentar antígenos a linfocitos T.

La respuesta inmunológica adaptativa empieza tanto en el pulmón como en los ganglios linfáticos mediastinales. Las células dendríticas transportan a las bacterias desde el pulmón a los ganglios linfáticos, lo cual parece estar controlado por quimiocinas y sus receptores como el CCR5 y CCR7. La activación y expansión de linfocitos Th-1 es fundamental en el control de la proliferación bacilar, la cual se produce a través de la producción de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF), que también es producido por macrófagos activados. De hecho, linfocitos T y macrófagos activados se conglomeran formando estructuras nodulares conocidas como granulomas, en los cuales se confinan a las bacterias evitando su diseminación y facilitando su eliminación. También es importante la participación de los linfocitos T CD8 que contribuyen con la eliminación de células infectadas a través de su actividad citotóxica mediada por perforinas y granzimas. La activación y expansión de linfocitos y el ingreso y diferenciación de monocitos en macrófagos en las lesiones pulmonares producen extensa inflamación, la cual, cuando es excesiva, contribuye de manera importante en el daño tisular,³⁰ siendo la necrosis un factor importante en la diseminación de la bacteria. Es, por lo tanto, fundamental la participación de me-

canismos inmunológicos antiinflamatorios, como lo son la emergencia de linfocitos Th2 y T-reguladores que a través de la producción de interleucinas (IL) como la IL 4, IL-10, IL-13 y factor de transformación tumoral beta (TGF) suprimen la expansión y activación de linfocitos Th-1 y macrófagos, con lo cual se limita la inflamación y el daño tisular, facilitando la reparación tisular, pero al mismo tiempo se desactiva la respuesta inmune protectora, lo que permite el crecimiento bacilar.³⁰ Es entonces el balance entre la actividad inmunológica pro-inflamatoria y anti-inflamatoria un aspecto crucial en la inmunopatología de la TB.

Poca información existe sobre la respuesta inmunológica en la tuberculosis meníngea humana, esencialmente se han hecho estudios determinando la concentración de citocinas en el líquido cefalorraquídeo (LCR).^{31,32} Característicamente existen elevadas concentraciones de TNF e IFN en el LCR de pacientes con meningitis tuberculosis sin que esto se asocie al nivel de gravedad y aunque estos niveles disminuyen con el tratamiento se mantienen concentraciones elevadas por más de ocho meses, lo cual indica que el proceso inflamatorio cerebral persiste por largo tiempo. Hay también elevación de citocinas antiinflamatorias en el LCR de pacientes con meningitis tuberculosa como la IL-10 y los receptores solubles del TNF (TNF-R55, TNF-R75), lo cual sugiere que también existe actividad antiinflamatoria; esto probablemente explica la ausencia de otras citocinas pro-inflamatorias en el LCR como la IL-12.

En el caso de la TB cerebral experimental existe una elevada expresión de las citocinas antiinflamatorias que evita destrucción tisular por inflamación excesiva.¹⁹ También es importante que en el tejido nervioso las citocinas Th-2 y IL-4 contribuyan en la regeneración y protección neuronal.³³ Parece entonces que el cerebro es un órgano inmunológicamente privilegiado, en el que existe una actividad antiinflamatoria/inmunosupresora natural que evita el daño tisular por exceso de respuesta inflamatoria. Es interesante que en algunos pacientes HIV negativos con tuberculomas o abscesos tuberculosos cerebrales, las lesiones aumenten de tamaño y la evolución clínica empeore después del tratamiento eficiente con antibióticos.³⁴ A esta condición se le conoce como respuesta paradójica; al parecer se debe a la elevada liberación de antígenos bacterianos que activan en exceso la respuesta proinflamatoria mediadas por linfocitos Th-1 y macrófagos activados. Clínicamente, al inicio los pacientes muestran evidente mejoría, poco después de la antibioticoterapia, pero después de algunas semanas desarrollan nuevas lesiones y/o

las anteriores aumentan de tamaño con incremento en el número total de linfocitos.³⁵

Otro factor de riesgo para el desarrollo de la reacción paradójica es la coinfección VIH y TB después del tratamiento antirretroviral activo que produce el síndrome de reconstitución inflamatoria inmune (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Esta condición se debe a una gran mejoría en la función inmunológica, por lo que los pacientes exhiben una intensa respuesta de PPD, fiebre, adenomegalias y nuevas lesiones pulmonares; 12% de los pacientes con IRIS manifiestan reacción paradójica en el cerebro.³⁶ Inmunológicamente estos pacientes tienen menor producción de MCP-1 e IL-10 y mayor producción de IL-18. TNF y CXCL10,^{37,38} es decir, menor producción de factores antiinflamatorios con mayor secreción de citocinas pro-inflamatorias. La respuesta paradójica se trata con antiinflamatorios potentes como glucocorticoides. Recientemente se han propuesto como medicamentos útiles para controlar la actividad paradójica resistente a esteroides a los antagonistas del TNF, como el anticuerpo Infliximab, el receptor soluble del TNF Etanercept y Talidomida, que es un inhibidor de la producción de TNF.³⁹

En conclusión, la TB cerebral es la forma más grave de la TB extrapulmonar y su forma más frecuente es la meníngea. La TB cerebral es consecuencia de la diseminación hematológica de la TB pulmonar y en ella participan factores del huésped y de la bacteria que apenas se están caracterizando, así como la respuesta inmunológica local, para lo cual es imprescindible el desarrollo de modelos experimentales adecuados.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dra. Alejandra González-Duarte (Médico adscrito al Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ). ¿Qué factores específicos se encuentran asociados en el neurotropismo de las cepas estudiadas de *M. tuberculosis*? ¿Se relacionan con las proteínas de la micobacteria, al huésped o ambos?
- Dr. Rogelio Hernández-Pando. En realidad estamos en el proceso de caracterizar las proteínas de la bacteria que pudieran estar asociadas a este evento, nuestros candidatos son tres proteínas de invasividad. Éstas son: la proteína MCE (*mycobacterial cell entry*) que es la primera invasina caracterizada de *M. tuberculosis*, es una proteína muy eficiente para permitir la penetra-

ción de la bacteria a células epiteliales. Otra es la proteína HLP (*histone like protein*), proteína similar a la histona, se asocia como ligando a la laminina de células nerviosas; esta proteína es crucial en el proceso de invasión de *M. lepra* a células de Schwann. Finalmente la proteína hemaglutinina asociada a heparina, que es quizá la proteína micobacteriana mejor caracterizada en el proceso de invasión endotelial o epitelial y posterior diseminación hematológica. En estudios preliminares hemos encontrado abundantes transcritos de las tres proteínas en tejido cerebral de ratones, infectado con estas cepas con aparente neurotropismo, sobre todo de la hemaglutinina asociada a heparina. En relación con proteínas del huésped, seguramente también hay participación de éstas; por ejemplo, estudios epidemiológicos amplios en pacientes de origen asiático han mostrado variantes polimórficas de los receptores Toll-2 y del Toll-interleucina-1 dominio proteína adaptadora (TIRAP), que se asocian a una mayor frecuencia de tuberculosis meníngea.

2. Dra. Alejandra González-Duarte. ¿Qué técnicas utilizó para evadir la barrera hematoencefálica y poder invadir al SNC?
- Dr. Rogelio Hernández-Pando. Suponemos que las bacterias sobreexpresan los genes que codifican las proteínas de invasividad mencionadas y así se diseminan eficientemente a través de la vía hematológica a partir del pulmón, las mismas proteínas quizá le permitan a la bacteria infectar las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, para esto sobre todo la hemaglutinina asociada a heparina. Posteriormente, quizá la HLP sea la proteína más importante para infectar a las células nerviosas como se ha observado en *Mycobacterium leprae*.
3. Dra. Alejandra González-Duarte. ¿Cómo se traslada esto para la protección de la meningitis tuberculosa?
- Dr. Rogelio Hernández-Pando. De forma preventiva lo estamos probando actualmente en nuestro modelo murino con una vacuna BCG que fue transfectada con el gen que codifica a la hemaglutinina asociada a heparina y así esta proteína se sobreexpresa en la superficie de la bacteria vacunal induciendo la activación de una mayor cantidad de linfocitos reactivos a la misma, hipotéticamente estas células controlarían con mayor eficiencia a estas bacterias con aparente neuro-

tropismo evitando su mayor capacidad de invasión y diseminación.

REFERENCIAS

1. Rook GAW, Hernández Pando R. The pathogenesis of tuberculosis. *Annual Rev Microbiol* 1996; 50: 259-84.
2. World Health Organization. TB-a global emergency. WHO report on the TB endemics. Geneva: WHO; 1994.
3. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75(881): 133-40.
4. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004; 10(9): RA215-RA229.
5. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83: 342-6.
6. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, Lowry FD. Tuberculous meningitis in an urban medical centre. *Medicine* 1987; 66: 317-26.
7. Jaffe IP. Tuberculous meningitis in childhood. *Lancet* 1982; 1: 738.
8. Parsons M. Tuberculous meningitis. Oxford: Oxford University Press; 1979, p. 2-4.
9. Rock RB, Olin M, Baker C, Molitor T, Peterson P. Central Nervous System tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 243-61.
10. Katti M. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA215-RA229.
11. Garg RK. Classical diseases revisited: tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75: 133-40.
12. Mc Adam AJ, Sharpe AH. *Phatologic Basis of Disease*. Kumar-Abbas-Fausto. Infectious Diseases. Chap. 8. 2005, p. 381-8.
13. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tubercular meningitis. *Bull John Hopkins Hosp* 1933; 52: 5-13.
14. Tsenova L, Sokol K, Freedman VH, Kaplan G. A combination of thalidomide plus antibiotics protect rabbits from mycobacterial meningitis-associated death. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1563-72.
15. Tsenova L, Bergtold A, Freedman VH, Young RA, Kaplan G. Tumor necrosis factor alpha is a determinant of pathogenesis and disease progression in mycobacterial infection in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(10): 5657-62.
16. van Well GT, Wieland CW, Florquin S, Roord JJ, van der Poll T, van Furth AM. A new murine model to study the pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2007; 195(5): 694-7.
17. Wu HS, Kolonoski P, Chang YY, Bermudez LE. Invasion of the brain and chronic central nervous system infection after systemic *Mycobacterium avium* complex infection in mice. *Infect Immun* 2000; 68(5): 2979-84.
18. Bolin CA, Whipple DL, Khanna KV, Risdhal JM, Peterson PK, Molitor TW. Infection of swine with *Mycobacterium bovis* as a model of human tuberculosis. *J Infect Dis* 1997; 176(6): 1559-66.
19. Hernandez-Pando R, Aguilar D, Cohen I, Guerrero M, Ribon W, Acosta P, et al. Specific bacterial genotype of *Mycobacterium tuberculosis* cause extensive dissemination and brain infection in an experimental model. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90(4): 268-77.
20. Huang SH, Jong AY. Cellular mechanisms of microbial proteins contributing to invasion of the blood-brain barrier. *Cell Microbiol* 2001; 3(5): 277-87.
21. Jain SK, Paul-Satyassela M, Lamichhane G, Kim KS, Bishai WR. *Mycobacterium tuberculosis* invasion and traversal across an in vitro human blood-brain barrier as a pathogenic mechanism for central nervous system tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 193(9): 1287-95.
22. Arvanitakis Z, Long RL, Herschfield ES, Manfreda J, Kabani A, Kunimoto D, et al. *M. tuberculosis* molecular variation in CNS infection: Evidence for strain-dependent neurovirulence. *Neurology* 1998; 50(6): 1827-32.
23. Menozzi F, Biochoff R, Fort E, Brennan M, Loch C. Molecular characterization of the mycobacterial heparin binding hemagglutinin mycobacterial adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12625-30.
24. Soares de Lima C, Zulianello L, Melo Marques M, Kim H, Portugal MI, Antunes SL, et al. Mapping the laminin-binding and adhesive domain of the cell surface-associated Hlp/LBP protein from *Mycobacterium leprae*. *Microb Infect* 2005; 7: 1097-109.
25. Castellón-Benavides O. Tuberculosis del sistema nervioso central: patrones de genotipos de *Mycobacterium tuberculosis* y sus características clínicas. Tesis de Maestría. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación. Posgrado en Ciencias Químico-biológicas. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. México 2012.
26. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol* 2011; 2011: 405310.
27. Rivas Santiago B, Sada E, Tsutsumi V, Aguilar Leon D, Leon Contreras JC, Hernández Pando R. Expression of β -defensins during the course of experimental tuberculosis infection. *J Infect Dis* 2006; 194: 697-701.
28. Behar SM, Divangahi M, Remold HG. Evasion of innate immunity by *Mycobacterium tuberculosis*: is death an exits strategy? *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 668-74.
29. Rios Barrera V, Campos Peña V, Aguilar Leon D, Lascurain Ledesma R, Meraz Rios MA, Moreno J, Figueroa GV, et al. Macrophage and T lymphocyte apoptosis during experimental pulmonary tuberculosis: Their relationship to mycobacterial virulence. *Eur J Immunol* 2006; 36: 345-53.
30. Hernández-Pando R, Orozco H, Aguilar D. Factors that deregulate the protective immune response in tuberculosis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57(5): 355-67.
31. Mastroianni CM, Paoletti F, Lichtner M, D'Agostino C, Vullo V, Delia S. Cerebrospinal fluid cytokines in patients with tuberculous meningitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 171-6.
32. Babu GN, Kumar A, Kalita J, Misra UK. Pro-inflammatory cytokines levels in the serum and cerebrospinal fluid of tuberculous meningitis patients. *Neuroscience Lett* 2008; 436: 48-51.
33. Hendrix S, Nitsch R. The role of T helper cells in neuroprotection and regeneration. *J Neuro Immunol* 2007; 184: 100-12.
34. Schoeman JF, Fiegggen G, Seller N, Mendelson M, Hartzenberg B. Intractable intracranial tuberculous infection responsive to thalidomide: report of four cases. *J Child Neurol* 2006; 21: 301-08.
35. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, Cheung WC, et al. Risk factors for development of paradoxical response during anti-tuberculous therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 597-602.
36. Conradie F, Foulkes AS, Ive P, Yin X, Roussos K, Glencross DK, Lawrie D, et al. Natural Killer cell activation distinguishes *Mycobacterium tuberculosis*-mediated immune reconstitution

syndrome from chronic HIV and HIV/MTB coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58(3): 309-18.

37. Haddow LJ, Dibben O, Moosa MY, Borrow P, Easterbrook PJ. Circulating inflammatory biomarkers can predict and characterize tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2011; 25(9): 1163-74.
38. de Almeida AS, Fiske CT, Sterling TR, Kalams SA. Increased frequency of regulatory T cells and T lymphocyte activation in persons with previously treated extrapulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19(1): 45-52.
39. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008; 47(10): e83-e85.

Reimpresos:

Dr. Rogelio Hernández-Pando

Sección de Patología Experimental
Departamento de Patología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga, Núm. 15
14000, México, D.F.
Tel./Fax: 5485-3491
Correo electrónico: rhdezpando@hotmail.com

Recibido el 23 de noviembre de 2012.

Aceptado el 13 de marzo de 2013.