



MENINGITIS CRÓNICA, UNA VISIÓN DESDE EL TRÓPICO

Asesora: Dra. Catalina Arango Ferreira, Infectóloga Pediatra

Melissa Fontalvo Acosta, R4 pediatría

Caso Clínico

Datos de Filiación y Epidemiológicos

- ▶ Mujer
- ▶ Edad: 14 años
- ▶ Natural y residente de Medellín
- ▶ Vive en zona urbana, con los abuelos paternos. El domicilio cuenta con todos los servicios públicos, no refiere plagas (ratas, cucarachas..)
- ▶ No tienen mascotas
- ▶ Niega consumo de lácteos sin pasteurizar
- ▶ Ha tenido viajes recientes con exposición a vacas y cerdos (3 meses) además baños en aguas frescas (1 mes)
- ▶ Niega contacto con personas enfermas o con síntomas respiratorios.
- ▶ **Fecha de Ingreso:** 26.10.18

Motivo de Consulta: fiebre, cefalea y vómito

Caso Clínico

Enfermedad Actual: desde 8.10.18 fiebre alta (máximo 39,6°C), periodicidad de 4-6 horas, asociada a astenia, hiporexia, diaforesis, odinofagia, malestar general e hipoactividad.

El 15.10.18 inicia con cefalea de predominio frontal derecha, opresiva con fotopsias, sonofobia y vómitos no proyectivos 3-4 veces al día.

Consulta en múltiples ocasiones y recibe manejo sintomático como cuadro viral.

Empeoramiento progresivo con aumento en los episodios de vómitos, mayor intensidad de la cefalea y persistencia de la fiebre → **26.10.18 Ingreso**

Revisión por sistemas: Niega síntomas constitucionales, pérdida de peso, síntomas respiratorios brotes o lesiones en piel, cambios en el comportamiento, úlceras orales, edemas o dolor en articulaciones.

Antecedentes personales: Sin interés.

Caso clínico:

- ▶ Buenas condiciones generales, afebril, signos vitales: FC: 84
PA: 100/65, FR: 20, saturación de O₂ aire ambiente de 94 %
- ▶ Examen físico **normal**: No hay rigidez de nuca, sin signos meníngeos ni focalización neurológica

Líquido Cefalorraquídeo

Glucosa	14mg/dl	
Proteínas	144mg/dl	
Células	32 x mm ³	PMN: 28xmm ³ MN: 4xmm ³
ADA	20.6 U/L	
Tinción Gram	Negativo	
Cultivo bacterias aerobias	No se obtuvo crecimiento	
Antígenos Bacterianos	Negativos	
Baciloscopia	No se observan BAAR	
PCR Mycobacterium tuberculosis	No se detecta	

26.10.18

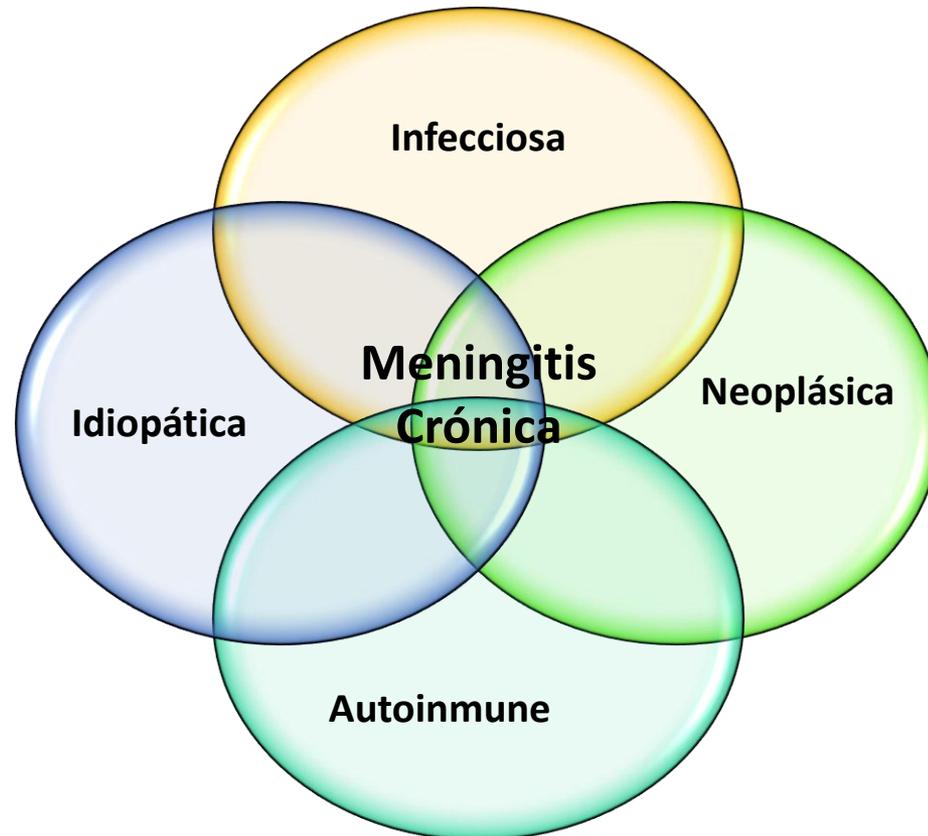
Hemograma	Leucocitos: 9600 (N83%,L15,3%, E:0%) Hb:11,9gr/dl, Plq:499.000
PCR	2,68mg/dl
VSG	120mm
Procalcitonina	< 0,05mg/dl
Función renal	Creatinina:0,7mg/dl, Urea:6mg/dl
Función hepática	AST: 11U/L, ALT: 17U/L
2 hemocultivos aerobios	Negativos a los 5 días

¿ Ante qué cuadro clínico nos encontramos?

Meningitis Subaguda/Crónica

Meningitis Subaguda/Crónica

La meningitis crónica se define como síntomas de al menos 4 semanas de duración con signos de inflamación del líquido cefalorraquídeo





Infecciosa



Principal causa de meningitis crónica

Micosis

- Cryptococcus**
- Coccidioides
- Histoplasma**
- Cándida

Bacterias

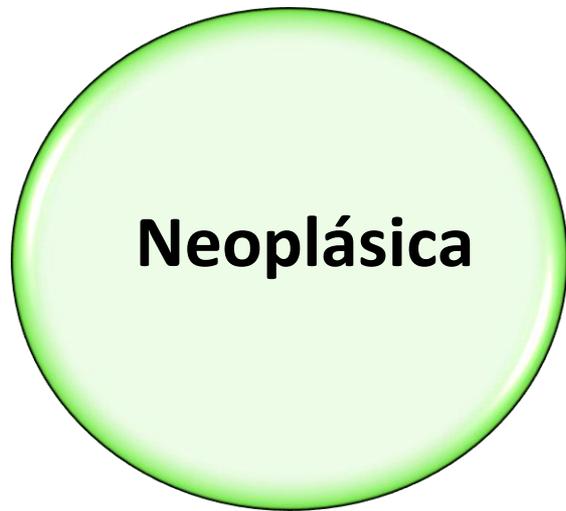
- Mycobacterium tuberculosis**
- Treponema pallidum
- Borrelia burgdorferi
- Tropheryma whipplei
- Actinomyces
- Nocardia
- Brucella

Parásitos

- Acanthamoeba
- Taenia solium**
- Angiostrongylus cantonensis

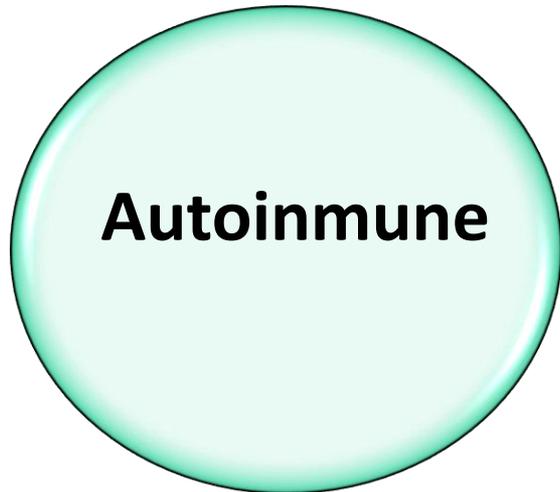
Virus

- VIH
- Varicela Zoster
- Herpes simple 2
- Echovirus



-
- Linfoma
 - Tumores menígeos metastásicos
 - Paraneoplásicos
-

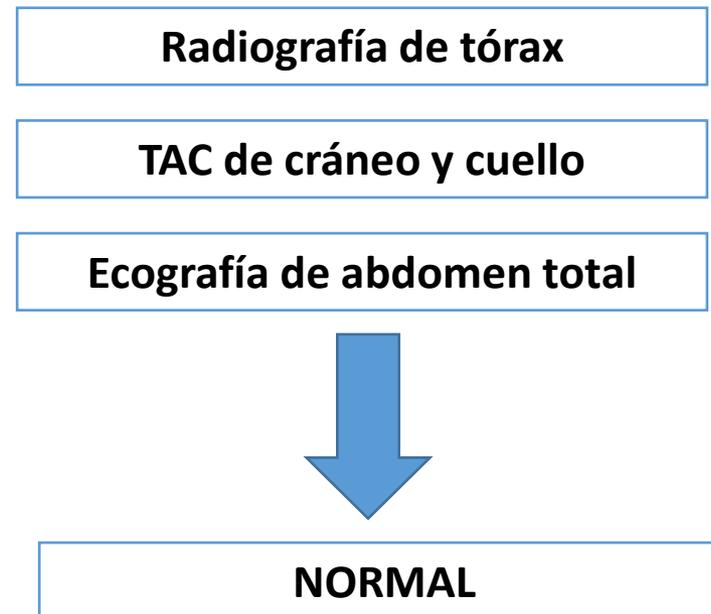
Segunda causa tras las infecciones



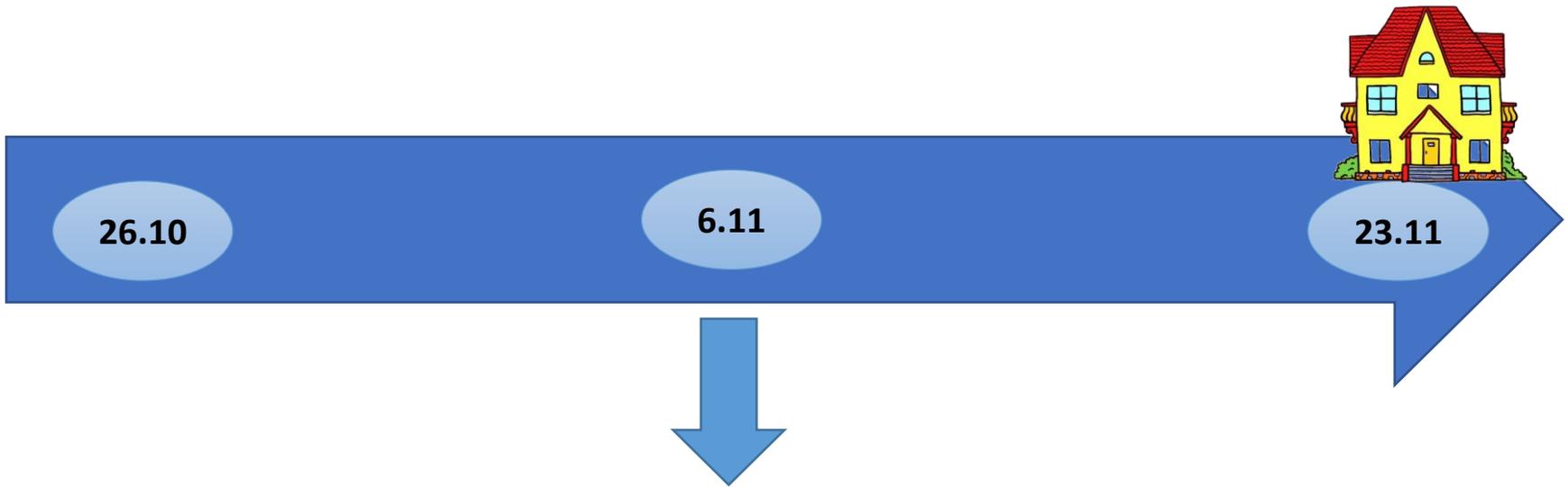
-
- Lupus
 - Sarcoidosis
 - Enfermedad de Behcet
 - Sjögren
-

Caso Clínico: ¿Qué otras pruebas pediríamos?

Epstein-Barr IgM	Negativo
Leptospira IgM	Negativo
FTA ABS	No reactivo
VIH 4ª generación	No reactivo
Prueba cutánea de la tuberculina	0mm



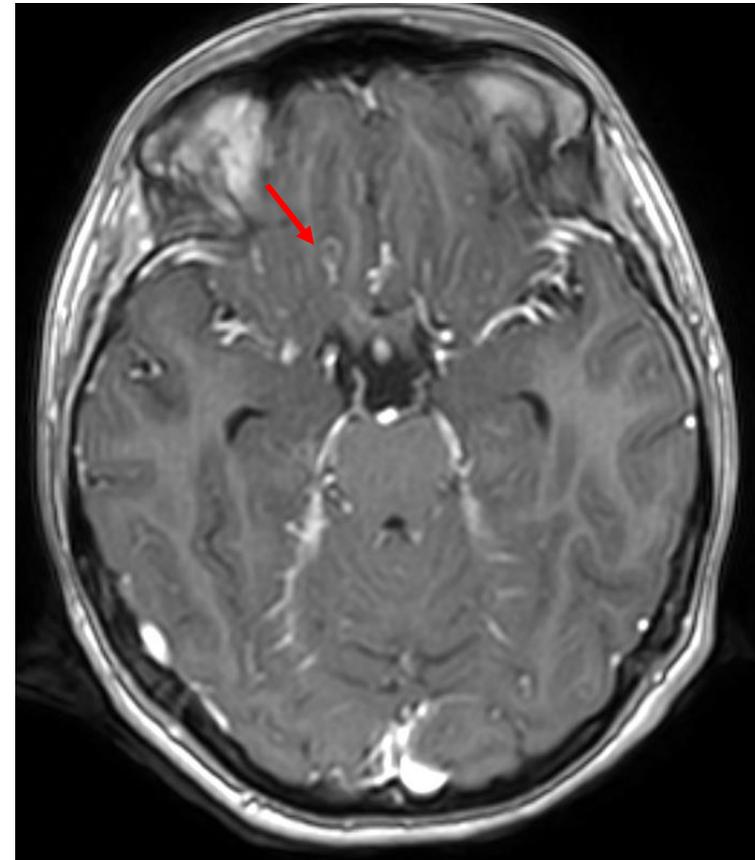
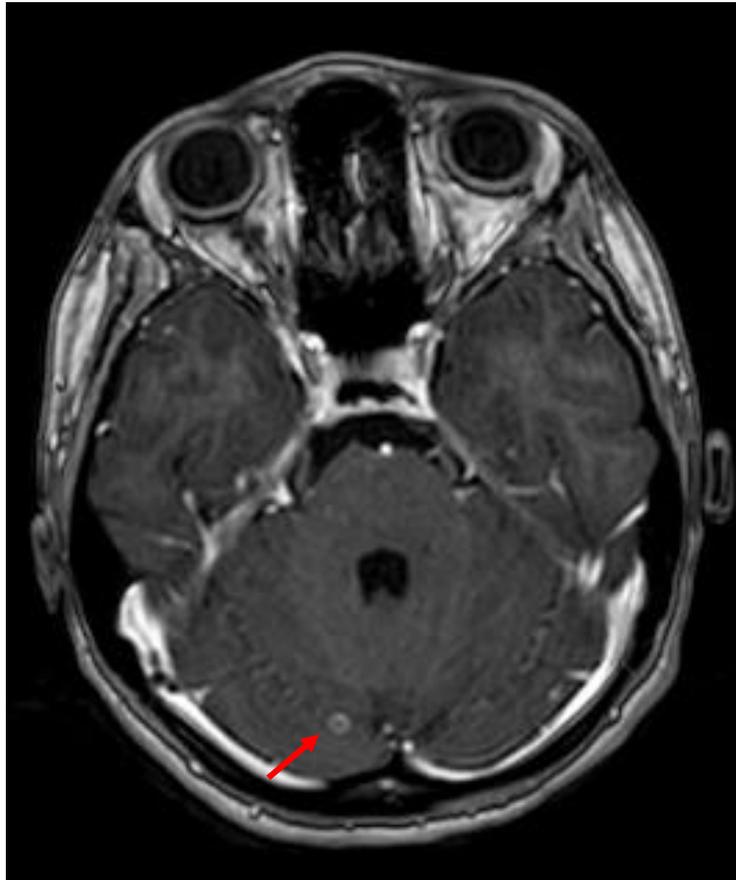
Caso Clínico: evolución



En todo momento fiebre , vómito y cefalea que mejora con analgesia .
E. Físico: **Rigidez de nuca y Brudzinski positivo. Parálisis del IV par.**

Caso Clínico

RM CEREBRAL CON Y SIN CONTRASTE
6.11.18



Lesiones anulares, con captación del gadolinio en su periferia, ubicadas en lóbulos ventral del cerebelo y región lateral temporal izquierda. No restringen a la difusión.

Sugestivo de neurocisticercosis vs listeriosis

Líquido Cefalorraquídeo 6.11.18

Glucosa	10mg/dl
Proteínas	114mg/dl
Células	38xmm3 PMN: 23xmm3 MN: 15xmm3
Tinción Gram	Negativo
Cultivo bacterias aerobias	No se obtuvo crecimiento
Tinta China	Negativo
KOH	No se observan estructuras compatibles con hongos
Baciloscopia	No se observan BAAR
PCR Mycobacterium tuberculosis	No se detecta
Citología	Abundancia de linfocitos típicos.

Serología para Hongos 7.11.18

Inmunodifusión en gel de agar para Hongos

Histoplasmina No reactivo

Paracoccidioidina No reactivo

Aspergilina No reactivo

Fijación de complemento para hongos

Histoplasmina No reactivo

Ag de levadura No reactivo

H.capsulatum

Paracoccidioidina No reactivo

Anticuerpo tipo IgG anti cisticerco de *T.solium* 7 y 13.11.18 : **Negativo**

Caso Clínico: Evolución



06.11

09.11

23.11

- Tratamiento con Albendazol y corticoide con Dexametasona IV.
- El 8.11. tratamiento con Ampicilina para cubrir Listeria monocytogenes.
- **Evolución estacionaria**, cefalea intensa y vómitos, afebril. Un episodio de hemiparesia derecha transitoria de 20 minutos. Claro signos meníngeos: Rigidez de nuca y Brudzinski positivo.

Se realiza nueva punción lumbar con citometría de flujo.

Líquido Cefalorraquídeo 9.11.18

Glucosa 13mg/dl

Proteínas 138mg/dl

Células 62 xmm³ PMN: 41xmm³
MN: 21xmm³

ADA ADA 13.1 U/L

Tinción Gram Negativo

Cultivo bacterias aerobias No se obtuvo crecimiento

Baciloscopia No se observan BAAR

PCR *Mycobacterium tuberculosis* **Se detecta**

Cultivo *Mycobacterium tuberculosis*

Citometría de Flujo Predominio de linfocitos T maduros

MENINGITIS CRÓNICA TUBERCULOSA

10.11.18

- Inicia terapia Tetraconjugado HRZE anti TB
- Continua con Dexametasona a dosis alta (0.4mg/kg/día)

- Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* 6.11.19 y 9.11.19
Se obtuvo crecimiento de Bacilos Acido Alcohol Resistentes

Caso Clínico: Evolución



11.11

INGRESO EN UCE

19.11

23.11

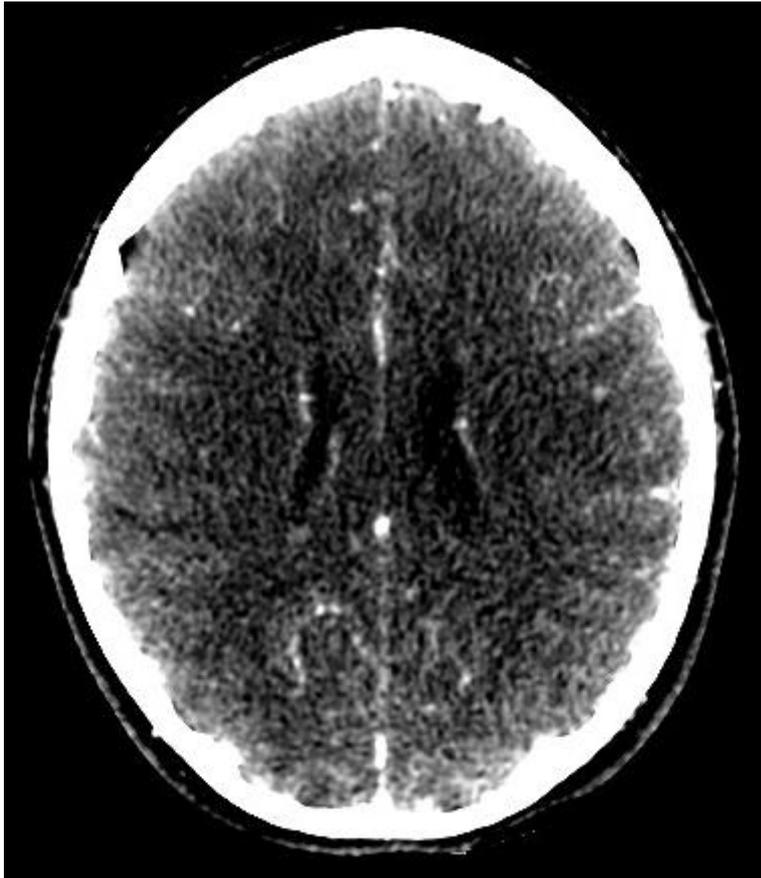
Deterioro Neurológico

- Letárgia
- Dos episodios convulsivos de pocos segundos de duración
- Alteración de la deglución
- Hemiparesia izquierda.

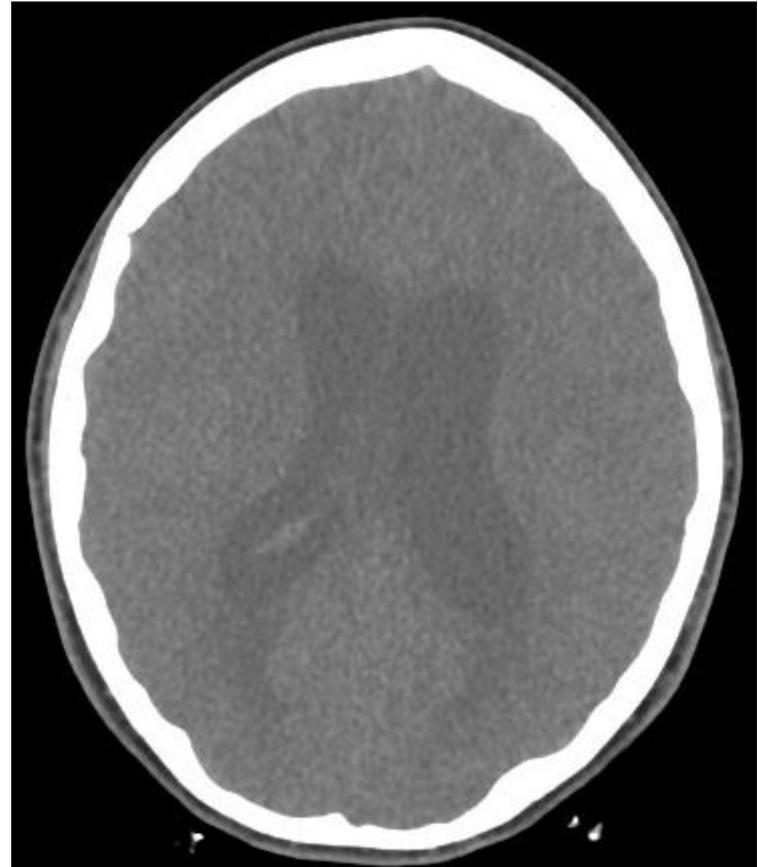
Alta hospitalaria

- E. Físico: Afasia de broca, recuperación de la fuerza y deambulación con ayuda. No compromiso pares craneales
- **Tratamiento:**
- Tetraconjugado oral
- Prednisona oral en desmante progresivo

TAC DE CRÁNEO 28.10.18



TAC DE CRÁNEO 11.11.18



Ventriculomegalia generalizada de predominio de ventrículos laterales hasta cuernos temporales. Edema cerebral y obliteración de la cisterna perimesencefálica,

Epidemiología Tuberculosis

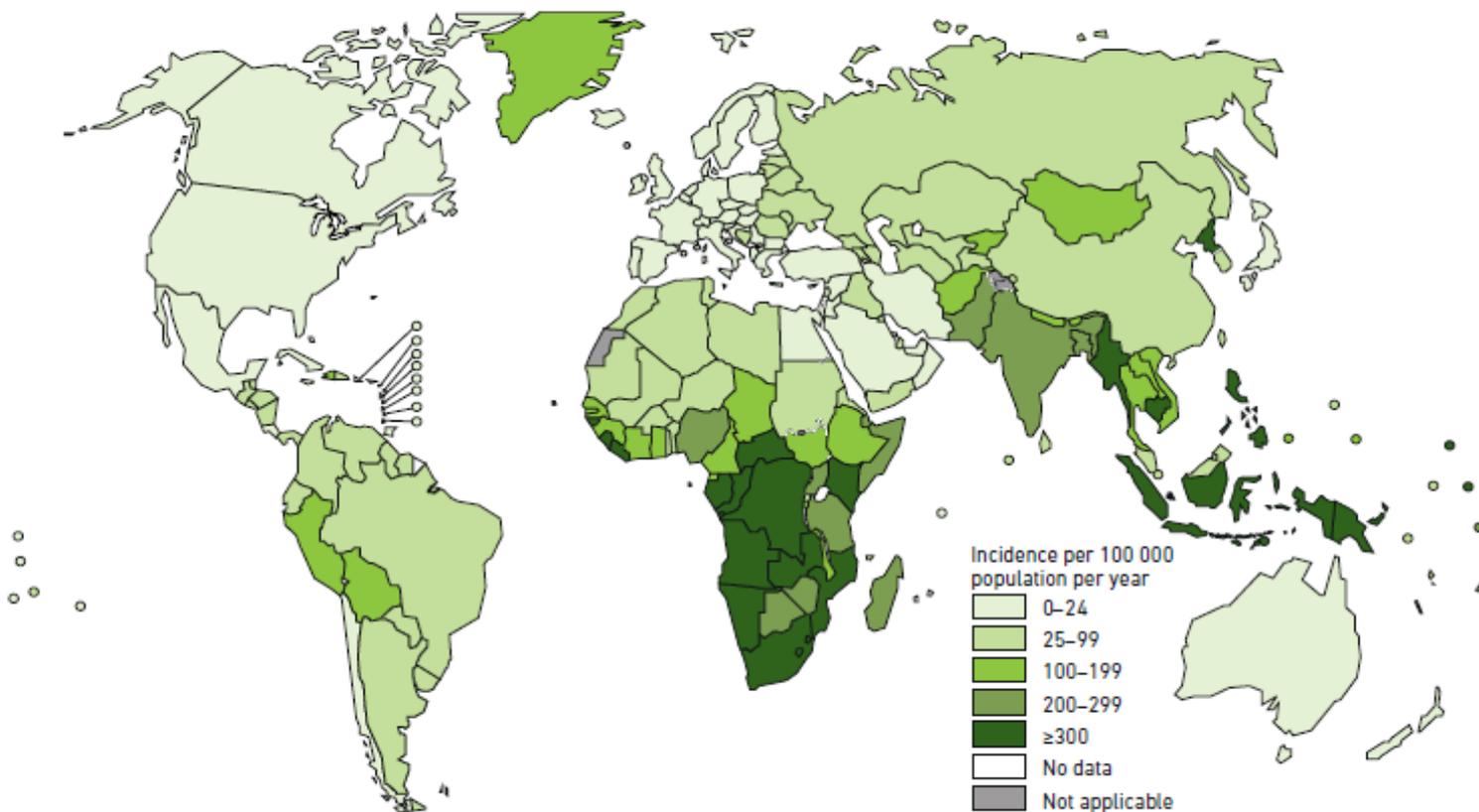
- Es la novena causa mundial de muerte y la primera por enfermedades infecciosas, por encima del VIH/sida.
- **En 2017:**
 - ✓ 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis
 - Un millón eran menores de 15 años
 - 250 000 niños murieron



Organización
Mundial de la Salud

Epidemiología Tuberculosis

Estimated TB incidence rates, 2017



Siete países acaparan el 64% de nuevos casos de tuberculosis; encabeza la India, seguida de Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica.

Epidemiología Tuberculosis

- Las formas extrapulmonares representan el 14% de los casos notificados en el 2017
- El compromiso del SNC 5% casos de localización extrapulmonar

Tuberculosis del Sistema Nervioso Central

**Meningitis
tuberculosa**

Tuberculomas

**Aracnoiditis
espinal**

Meningitis Tuberculosa

- La meningitis tuberculosa es la forma principal de tuberculosis que afecta al sistema nervioso central
- La edad más frecuente de aparición en menores de 5 años
 - Más probabilidad de tuberculosis miliar
 - Pico entre los 2-4 años
- Se asocia con altas tasas de muerte y discapacidad

Manifestaciones clínicas

Enfermedad febril subaguda tres fases

FASE
1

- Insidioso
- **Síntomas inespecíficos:** Fiebre, malestar general, cefalea, irritabilidad, somnolencia, vómitos
- Estancamiento ponderal
- Retroceso en los hitos del desarrollo

FASE
2

- Signos meníngeos
- Alteración del estado de conciencia
- Compromiso de pares craneales
- Déficit focal moderado
- Convulsiones

FASE
3

- Coma
- Hemiplejia, Paraplejia
- Postura de descerebración
- Deterioro de signos vitales
- **Muerte**

Diagnóstico: ANAMNESIS

- Pérdida de peso o estancamiento ponderal
- Retroceso en los hitos del desarrollo

Contacto con un caso sospechoso o confirmado de TBC

- En la mitad de los pacientes no se documenta el caso índice



Diagnóstico:

**PRUEBA CUTÁNEA DE
TUBERCULINA**



< 50% positiva



RADIOGRAFÍA DE TÓRAX



60% Normal



**CULTIVO POSITIVO EN
ESPUTO O JUGO
GÁSTRICO**



Alrededor del 20%

Diagnóstico: Estudio Líquido Cefalorraquídeo

Celularidad	100-500/mm ³
Diferencial	Pleocitosis mononuclear
Proteínas	100-500mg/dl
Glucosa	< 45mg/dl



- Curso inicial celularidad mixta con predominio de Polimorfonucleares
- **Adenosina Deaminasa (ADA):**
 - Se eleva en infecciones del sistema nervioso central
 - No se recomienda como rutina como prueba para la TBM
- **Ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA)**
 - Pocos estudios en niños
 - Baja sensibilidad < 50%
 - No se recomienda

Diagnóstico: Estudio Líquido Cefalorraquídeo

**COLORACIÓN PARA BÁCILOS ÁCIDO
ALCOHOL RESISTENTE (BAAR)**

CULTIVO DE LCR

- La sensibilidad del estudio del LCR para la detección de TBC mejora con volúmenes grandes o muestras múltiples
- La tinción para BAAR en LCR es positiva en alrededor de 30% y el aislamiento en cultivos puede alcanzar 50%
- La negatividad de estos NO descarta la enfermedad

Diagnóstico: Pruebas moleculares

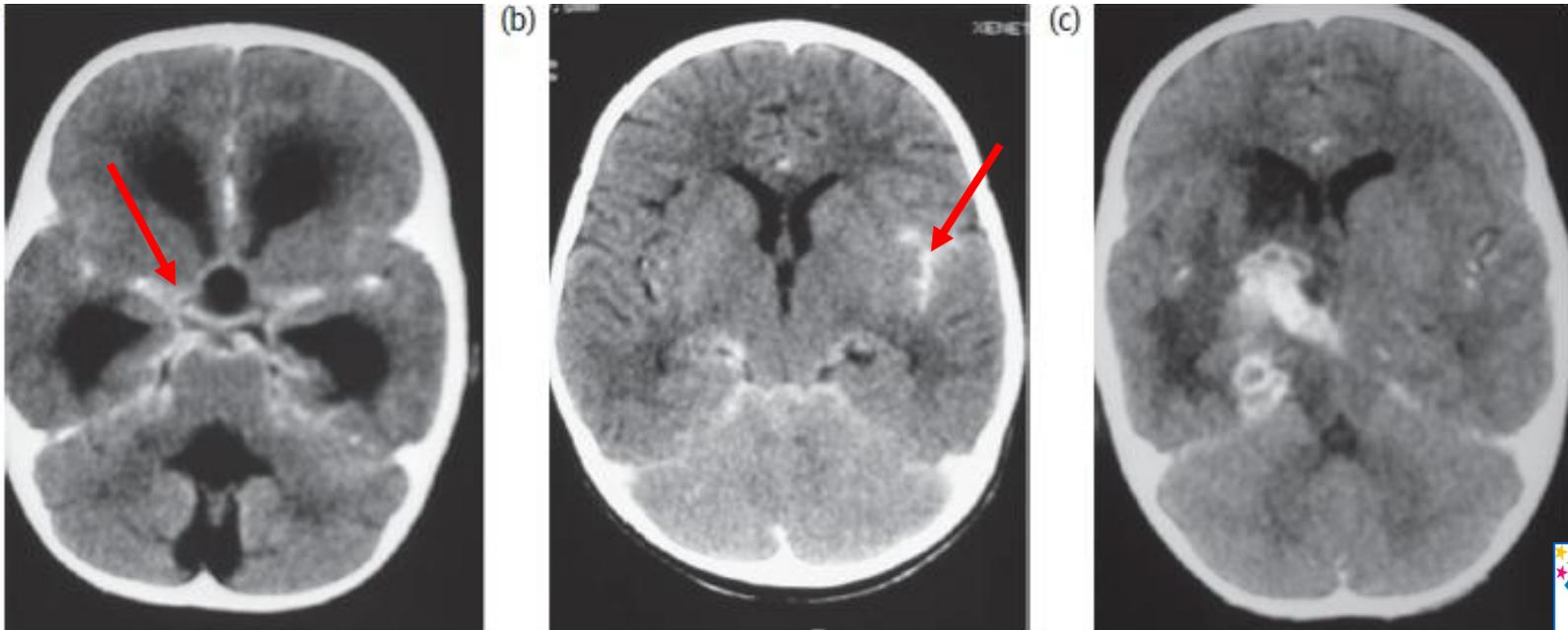
La prueba molecular GeneXpert® MTB/RIF

- 2010 OMS aprobó ayuda diagnóstica en la tuberculosis meníngea
- Identifica las secuencias de ácidos nucleicos de M. tuberculosis mediante una reacción en cadena de la polimerasa y simultáneamente, determina la sensibilidad a rifampicina
- Es barata (10 dólares)
- Rápida: resultado < 2 horas
- Sensibilidad variable (67-85%) y Especificidad 99%

Diagnóstico: IMÁGENES TC/RM

REALCE MENÍNGEO BASAL

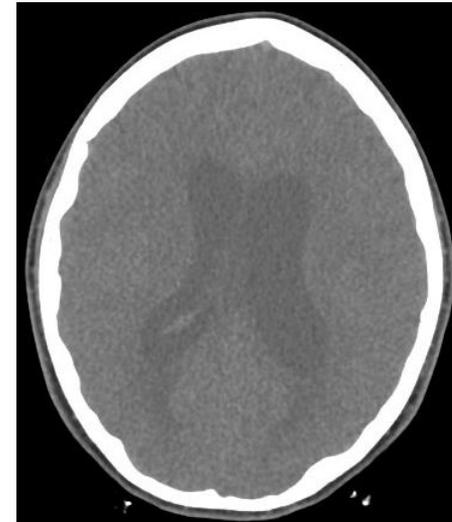
- Cisternas subaracnoideas basales
- Convexidades cerebrales
- Fisuras silvianas
- Tentorio



Diagnóstico: IMÁGENES TC/RM

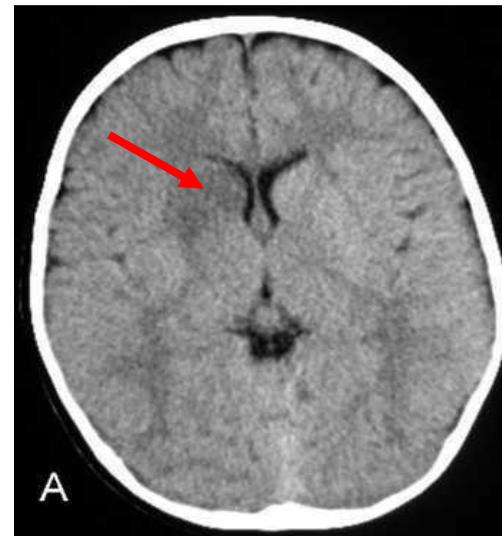
HIDROCEFALIA

- Principal complicación
- 70% hidrocefalia comunicante



INFARTOS

- Ganglios basales
- Cápsula interna
- Tálamo
- Tronco



Tratamiento

- Ante sospecha clínica de tuberculosis del SNC, no debe retrasarse el tratamiento
- Iniciar una terapia empírica en cualquier niño con meningitis de etiología no clara con cualquiera y:
 - ✓ compromiso de pares craneales, o que en las imágenes se observe hipercaptación de la base, hidrocefalia o focos de isquemia o accidente cerebrovascular



Tratamiento

- Pocos estudios que establezcan:
 - Combinación antibiótica óptima
 - Dosis
 - Duración de tratamiento
- La organización mundial de la salud recomienda:

Agente antituberculoso	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Duración
Isoniazida	10-20	500	12 meses
Rifampicina	10-20	600	12 meses
Pirazinamida	15-30	2000	2 meses
Etionamida/Etambutol	15-20	1000	2meses

¿ Terapia conjunta con corticoides?

Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review)

Any corticosteroid compared to control for tuberculous meningitis

Participant or population: adults or children with tuberculous meningitis on tuberculosis (TB) chemotherapy

Settings: hospital care

Intervention: any corticosteroid

Comparison: placebo or no corticosteroid

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk*	Corresponding risk			
	Control	Corticosteroid			
Follow-up to 2 to 24 months					
Death	41 per 100	31 per 100 (27 to 36)	RR 0.75 (0.65 to 0.87)	1337 (9 trials)	⊕⊕⊕⊕ high ^{1,2,3,4,5}
Disabling neurological deficit	8 per 100	7 per 100 (6 to 10)	RR 0.92 (0.71 to 1.20)	1314 (8 trials)	⊕⊕○○ ^{6,7,8} low
Follow-up to 5 years					
Death	47 per 100	44 per 100 (37 to 53)	RR 0.93 (0.78 to 1.12)	545 participants (1 trial)	⊕⊕⊕○ ^{9,10} moderate
Disabling neurological deficit	15 per 100	14 per 100 (7 to 25)	RR 0.91 (0.49 to 1.69)	244 (1 trial)	⊕○○○ ^{10,11,12} very low

Tratamiento

- Se recomienda el uso conjunto con el tratamiento anti-TB
- No aumenta el riesgo de efectos adversos en pacientes que reciben esteroide

DEXAMETSONA	< 25kg: 8mg/día > 25kg 12mg/día Dos semanas	Descenso progresivo durante 4-6 semanas
PREDNISONA	2-4mg/kg/día (máximo 60mg/día) Dos semanas	

Pronóstico

- Relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar tratamiento:
 - **Primera fase** evolución excelente
 - **Tercera fase** secuelas permanentes:
 - Ceguera
 - Sordera
 - Paraplejía
 - Diabetes insípida
 - Retraso mental

Para llevar a casa

- La meningitis tuberculosa es la causa más común de morbimortalidad secundaria a la tuberculosis
- La negatividad de los cultivos o pruebas diagnósticas NO descartan la meningitis tuberculosa
- El retraso diagnóstico es frecuente, agravando la clínica de presentación y aumentando las secuelas y la mortalidad
- El inicio precoz del tratamiento es crucial para el pronóstico

Para llevar a casa

- Cuando se sospecha de una TBM, se deben hacer todos los intentos apropiados para aislar el organismo para confirmar el diagnóstico y determinar el patrón de susceptibilidad del fármaco
- La meningitis tuberculosa se puede prevenir si se instaura de forma oportuna el tratamiento en menores de 5 años que han estado en contacto con un caso probable de tuberculosis

GRACIAS

