

Meningoencefalitis tuberculosa en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Marta Valentim^{*,1}, Yahia Abuowda^{*}, José Ramalho^{*} and Cristina Santos^{*}

^{*}Internal Medicine, Hospital Distrital Santarém, Portugal.

RESUMO Background: La meningoencefalitis tuberculosa es una entidad poco frecuente. Su diagnóstico dada la poca especificidad de los exámenes complementarios es muy difícil, así como el tratamiento en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que realicen antiretrovirales. **Resumen del caso:** Presentamos el caso de un varón de 33 años, con antecedentes de: consumo de drogas vía parenteral, coinfección de hepatitis B y VIH, tuberculosis ganglionar y meningitis por *Criptococo Neoformans*; admitido en el Servicio de Urgencia por alteración del estado de consciencia y focalidad neurológica con una semana de evolución. En la marcha diagnóstica, varias etiologías fueron descartadas y varias líneas de tratamiento empírico instituidas, hasta obtener alguna evidencia. Múltiples exámenes de imagen fueron realizados y la progresión en el TAC fue lo que acabó por confirmar el diagnóstico. **Conclusión:** A pesar de los grandes avances en la medicina, la Tuberculosis parece ser el “talón de Aquiles”, donde, el tener la certeza del diagnóstico sigue siendo, como en el caso presentado, tremendamente difícil. Disponemos de exámenes laboratoriales, microbiológicos, de imagen e incluso biopsias, y a veces no es suficientes para lograr el diagnóstico con evidencia. En el caso presentado, la única evidencia se obtuvo por la evolución de las lesiones, lo que no debe ser nunca un factor limitante para el inicio de tratamiento, debido a las graves consecuencias, que la no implementación de tratamiento puede tener.

PALABRAS-CHAVE Infecciones Sistema Nervioso Central; Meningoencephalitis; Tuberculosis; VIH

Introducción

La Meningitis Tuberculosa constituye un 1% de todas las formas de tuberculosis[1,2]. En pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) representa la forma de mayor mortalidad, descrito hasta un 60%[2] de los casos y de morbilidad en relación con las secuelas neurológicas derivadas de un diagnóstico casi siempre tardío. El diagnóstico es un reto, ya que muchas veces las técnicas actuales que disponemos son poco sensibles y los cultivos tienden a tardar semanas y no siem-

pre son positivos[3,4]. La punción lumbar es esencial, normalmente se presenta con una celularidad entre 10-1.000 células/mL con proteínas elevadas (0,5-3 g/L) y una relación de glucorraqüia/glucemia inferior a 0,5[3,4]. La determinación del valor de la adenosina desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes VIH, puede tener utilidad, aunque sea todavía un asunto controvertido, algunos autores sugieren que niveles superiores a 10,5 UI/L podrían ser indicadores de meningitis tuberculosa [1]. El tratamiento de esta entidad nosológica es complejo, en gran parte, debido a las interacciones entre los antiretrovirales y los tuberculostáticos[3,4].

Presentación del Caso

Varón de 33 años, leucodermo, acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de astenia, confusión mental, alteración del comportamiento y dolor cervical con una semana de evolución. Como antecedentes personales destacaban: consumo de drogas vía parenteral, coinfección de hepatitis B y VIH, tuberculosis ganglionar y meningitis por *Criptococo Neoformans*, estos últimos

Copyright © 2018 by the Bulgarian Association of Young Surgeons

DOI: 10.5455/IJMRCR.Tuberculous-meningoencephalitis

First Received: December 31, 2017

Accepted: February 04, 2018

Manuscript Associate Editor: George Baytchev (BG)

Editor-in Chief: Cvetanka Hristova (BG)

Reviewers: Ivan Inkov (BG)

¹ Internal Medicine. Hospital Distrital Santarém. Portugal; Tel: 351 963738444;

E-mail:marta-m.v@hotmail.com

diagnósticos motivaron el ingreso del paciente para asegurar que el tratamiento se completaba. Medicado en ambulatorio con: Tenofovir, Emtricitabina[5], Ritonavir, Atazanavir y Cotrimoxazol, con mala adhesión terapéutica. A la observación el paciente se presentaba hemodinamicamente estable, pero estuporoso, con desvío conjugado de la mirada hacia la derecha, hipotonía en el hemicuerpo izquierdo, no cumplía órdenes simples y carecía de un discurso coherente. Analíticamente presentaba una leucocitosis de $8,1 \times 10^9$ con 75% de neutrófilos, hiponatremia de 129 mEq/L y PCR 1,01 mg/dL. La tomografía axial computerizada (TAC) craneoencefálica mostró las siguientes alteraciones: “área hipodensa en topografía talámica derecha, con discreta deformidad del III ventrículo; de probable origen: isquémico, inflamatorio o infeccioso”. Se realizó una punción lumbar que reveló un líquido en cristal de roca con pleocitosis (115 células/mm^3) con 94% de mononucleares, proteinorraquia de 285,4mg/dL y glucorraquia de 45mg/dL (ratio de 0,45), con negatividad para *Criptococo Neoformans*.

Durante el ingreso se observaron las siguientes alteraciones analíticas: ADA sérica de 57,4UI/L, carga viral de 296.300 copias/mL y CD4^+ 139 células/ mm^3 . Se realizó Resonancia Nuclear Magnética cerebral (RNM-CE)[6] informada como: “En el tercio anterior del tálamo se observa una lesión nodular hiperintensa en T2 y con isoseñal en T1, con restricción a la difusión, que no capta contraste, que podrá relacionarse con una lesión infecciosa/toxoplasmosis (figura1)”.

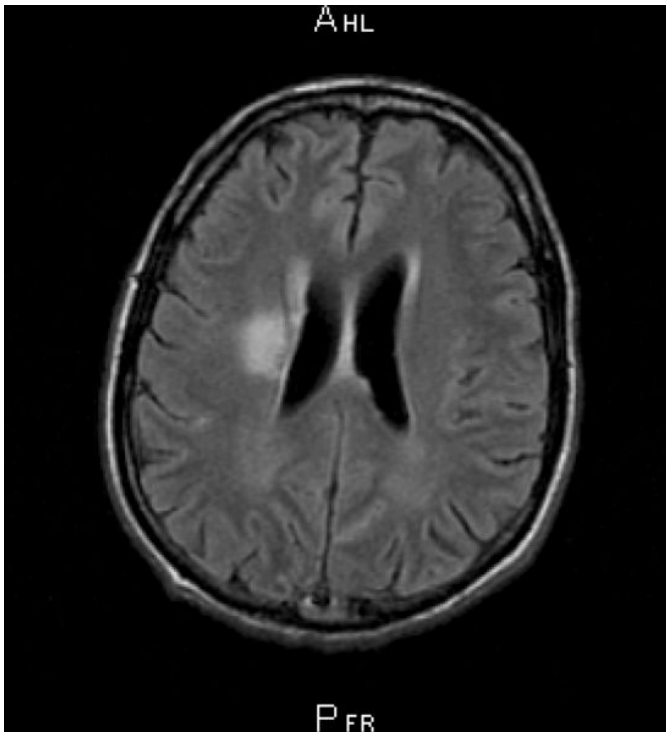


Figura 1:- Lesión nodular talámica hiperintensa en T2 y con isoseñal en T1, con restricción a la difusión, que no capta contraste.

Por sospecha de toxoplasmosis cerebral se inició Cotrimoxazol (trimetropin + sulfametoxazol) empírico. Los cultivos y tinciones para bacterias ácido alcohol resistentes (BAAR) en LCR, fueron negativos, así como la serología para *Toxoplasmosis*. El estudio de virus (citomegalovirus y herpes virus) por PCR

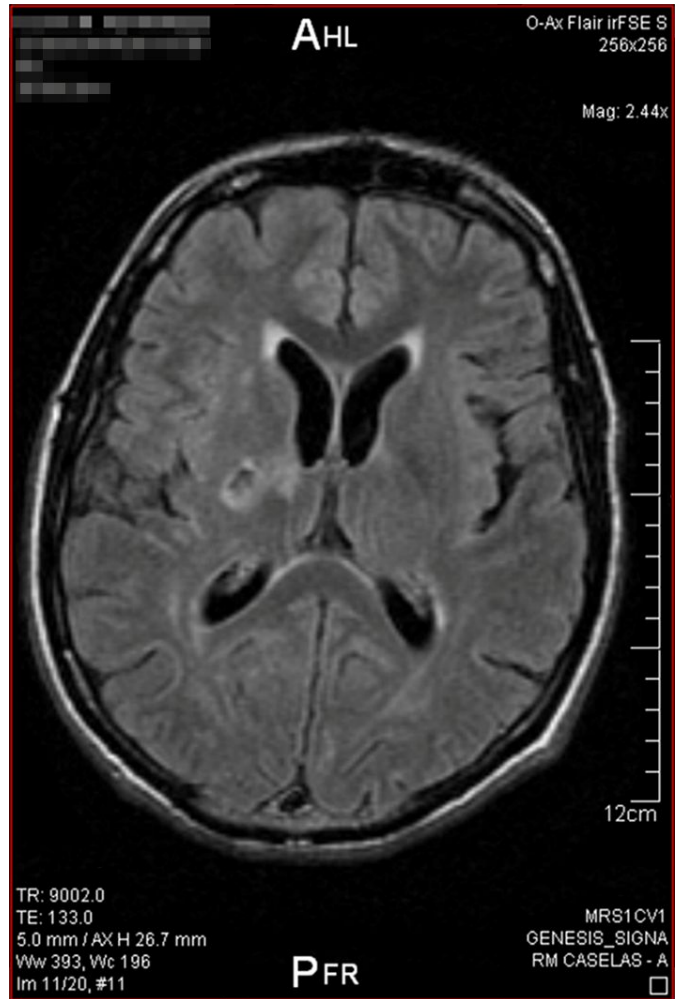


Figura 2:- Lesión lenticulo-capsular con área central necrótica.

en LCR al igual que el resultado del interferon gamma release assays (IGRA) en sangre fue negativo[4,6].

Debido al deterioro gradual del estado clínico del paciente, así como la mala respuesta a los diferentes tratamientos instaurados y por iniciar crisis convulsivas, controladas con Levetiracetam, se realizó una segunda punción lumbar y una nueva RNM-CE que mostraron: disminución de la pleocitosis (50 células/mm^3) con predominio de mononucleares, aumento de la proteinorraquia, glucorraquia mantenida y ADA de 19,1 UI/L, además se evidenció: “la presencia de múltiples áreas focales de refuerzo de la señal, adyacentes a la superficie cortical cerebral, con mayor expresión en la cara medial de los lóbulos frontales y de las cisuras silvinas. El refuerzo de señal leptomeníngeo es también identificable en los pedúnculos cerebrales y en algunos surcos corticales de los hemisferios cerebelosos y vermis. A nivel del parénquima encefálico, identificamos lesión nodular talámica anterior derecha captante. Y otra a nivel del vermis con hiperintensidad en T2 no captante. Una tercera lesión, lenticulo-capsular posterior derecha hiperintensa en T2 y con área central hipointensa, posiblemente necrótica, aparentando lesión secue-

lar (figura2).
 Conclusión: Leptomeningitis con expresión cerebral y cerebelosa con lesiones en parénquima inespecíficas y en diferentes fases evolutivas, sugiriendo Meningoencefalitis Tuberculosa”.

Se inició Isoniazida (300mg/día), Rifampicina (600mg/día),

Table 1 Evolución del caso clínico.

Fecha	Antecedentes importantes		
2000-2015	Uso de drogas vía parenteral Coinfección de hepatitis B y VIH Tuberculosis ganglionar Meningitis por <i>Criptococo Neoformans</i> Mala adhesión terapéutica		
Admisión Servicio de Urgencias			
Día 1	Confusión mental, alteración del comportamiento y dolor cervical con una semana de evolución. Hipotonía hemicuerpo izquierdo, no cumplía órdenes simples y carecía de un discurso coherente.		
Día 1	Análisis: sin alteraciones de relevancia.	TC-CE: "lesión talámica derecha, con discreta deformidad del III ventrículo; de probable origen: isquémico, inflamatorio o infeccioso".	Punción lumbar: pleocitosis,(115 células/mm ³) con 94% de mononucleares, proteinorraquia de 285,4mg/dL y glucorraquia de 45mg/dL <i>Criptococo Neoformans</i> negativo.
Día 1-7	Sospecha de Meningitis con inicio empíricamente con Meropenem, Vancomicina y Aciclovir. Agravamiento clínico.		
Día 7	ADA sérica: 57,4UI/L. Carga viral de HIV: 296.300 copias/mL. CD4+: 139 células/mm ³	RNM-CE: lesión talámica nodular, que podrá relacionarse con una lesión infecciosa/toxoplasmosis	
Día 7	Por sospecha de toxoplasmosis cerebral se inició Cotrimoxazol (trimetropin + sulfametoxazol) empírico.		
Día 1-30	Negativo: Hemocultivos, cultura LCR, serología para Toxoplasmosis, citomegalovirus y herpes virus por PCR en LCR, IGRA sérico.		
Día 32	Deterioro clínico y crisis convulsivas, controladas con Levetiracetam.		
Día 32	Punción Lumbar: Pleocitosis (50 células/mm ³) con predominio de mononucleares, aumento de la		

Table 1 Continued.

Día 32	proteínorraquia, glucorraquia mantenida y ADA de 19,1 UI/L.
Día 37	RNM-CE: Leptomeningitis con expresión cerebral y cerebelosa con lesiones en parénquima inespecíficas y en diferentes fases evolutivas, sugiriendo Meningoencefalitis Tuberculosa.
Día 38	Inició Isoniazida (300mg/día), Rifampicina (600mg/día), Piracinamida (1.800mg/día) y Etambutol (1500mg/día)
Día 38-62	Monitorización del tratamiento y con recuperación parcial de los déficits neurológicos. Alta referenciado a consulta.

Piracinamida (1.800mg/día) y Etambutol (1500mg/día)[6,7,8] con recuperación parcial de los déficits neurológicos. A pesar del tratamiento, el paciente durante el ingreso y durante el seguimiento en consulta externa, mantuvo periodos confusionales con lentificación atribuibles a secuelas post-infección.

Discusión

La meningoencefalitis tuberculosa es una patología que se debe sospechar en pacientes inmunocomprometidos con alteraciones neurológicas dada la elevada prevalencia actual de la TB.

La dificultad de esta entidad nosológica se basa en la poca especificidad de los exámenes complementares diagnóstico existentes, por lo que se considera cada vez más importante definir unos criterios diagnósticos[4] y estandarizar protocolos más específicos que minimicen las secuelas consecuentes a esta patología.

En el presente caso fue necesario realizar una práctica poco común, como es la repetición de exámenes complementarios en un corto periodo de tiempo, dado que los exámenes diagnósticos y los tratamientos instaurados fueron inconclusos. Recordamos la importancia de la PL ya que la citología así como el ADA aislado en la muestra, fueron las únicas pruebas que apoyaban nuestra sospecha[4].

El tratamiento en este grupo de pacientes también plantea dos grandes desafíos, la primera sobre el inicio de los antiretrovirales en pacientes que previamente no estén siendo tratados[3,4], ya que se desconoce si se deben empezar en conjunto con los tuberculostáticos, debido al aumento de toxicidad cruzada.

En un segundo lugar, existe la posibilidad de desarrollo de un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune[8,9], donde después de iniciar los antiretrovirales el sistema inmune inicia una reacción pro-inflamatoria donde ocurre un deterioro clínico en el paciente a pesar del tratamiento adecuado[8].

Dada la complejidad del paciente inmunodeprimido, reducir el tiempo diagnóstico y el tratamiento precoz dirigido [9] debe ser una de las prioridades en el enfoque clínico de estos pacientes.

Authors' Statements

Conflictos de intereses:

Declaramos que no existen.

Financiamiento

Declaramos que no existió.

Eliminación de información identificativa

Se ha eliminado la información identificativa de todos los datos relacionados con el paciente.

Bibliografía

1. Saavedra JS., Urrego S., Pérez A., Toro ME. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb*. 2015; 31(2):223-230.
2. Thwaites GE, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999-1010.
3. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803-12.
4. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.
5. Gallant JE. The M184V mutation: what it does, how to prevent it, and what to do with it when it's there. *AIDS Read*. 2006 Oct;16(10):556-9.
6. Thwaites GE, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999-1010.
7. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160-70.
8. Rivero A, Pulido F, Cayla J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, et al. The Spanish AIDS Study Group and Spanish National AIDS Plan (GESIDA/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida) recommendations for the treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals (Updated January 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 672-84.

9. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1374-83.