

## **Correlación clinicopatológica en pacientes inmunocompetentes con Meningitis tuberculosa, reporte de casos de autopsia en el Hospital Universitario de Santander-Colombia**

**Clinicopathological correlation in immunocompetent patients with tuberculous meningitis, autopsy cases report in the Hospital Universitario de Santander-Colombia.**

Julio Cesar Mantilla<sup>1</sup>, Carlos Andrés Buitrago<sup>2</sup>, Jeshar Arocha<sup>2</sup>, Gustavo Pradilla<sup>3</sup>.

### RESUMEN

**Objetivo:** describir tres casos fatales de tuberculosis meníngea y establecer correlación clinicopatológica. **Materiales y métodos:** revisión de protocolos de autopsia entre enero 1 y junio 30 de 2010 en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS). Entre 121 protocolos de necropsias se encontraron 3 casos de tuberculosis meníngea, de los cuales se revisaron historias clínicas, preparaciones histopatológicas y fotografías. **Resultados:** tres casos de adultos con edad promedio de 39 años, sin inmunosupresión con tuberculosis meníngea. Las manifestaciones clínicas fueron cefalea, vómito, fiebre, disartria, compromiso de pares craneales, alteraciones motoras y del estado de conciencia. **Conclusiones:** la tuberculosis meníngea es la forma más grave de la enfermedad, con desenlace fatal en casos no diagnosticados. El bajo índice de sospecha y la similitud con otras infecciones del sistema nervioso central, no permiten diagnóstico precoz ni tratamiento oportuno. *Salud UIS 2012; 44 (1): 57-66*

**Palabras clave:** Tuberculosis, meningitis, sistema nervioso central, tuberculosis meníngea

---

1. MD Patólogo. Profesor asistente Departamento de Patología. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

2. Médico. Servicio de urgencias. Clínica Bucaramanga

3. Profesor Titular Laureado. Departamento de Medicina Interna. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Jefe Unidad de Neurología, Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Julio Cesar Mantilla Hernández. MD Patólogo. Profesor asistente Departamento de Patología. Escuela de Medicina. Facultad de Salud, carrera 32#29-31, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. E-mail: jcmLaboratorio@gmail.com

**Recibido:** 30 de Agosto de 2010 **Aprobado:** 10 de Noviembre de 2011

## ABSTRACT

**Objective:** to describe three fatal cases of tuberculous meningitis and to establish clinical pathological correlation. **Materials and methods:** Revision of autopsy protocols between 01 January and June 30 of 2010 in the Department of Pathology of the Industrial University of Santander (UIS). Between 121 protocols of autopsies were 3 cases of tuberculous meningitis, of which clinical histories, histopathological slides and photographs were reviewed. **Results:** three cases of adults with age average of 39 years, without immunosuppression with tuberculous meningitis. The clinical manifestations were migraine, vomit, fever, dysarthria, commitment of cranial nerves, motor alterations and disorders of consciousness. **Conclusions:** the tuberculous meningitis is the most serious form of the disease, with fatal course in nondiagnosed cases. The low index of suspicion and the similarity with other infections of the central nervous system, do not allow early diagnostic and nor opportune treatment. *Salud UIS* 2012; 44 (1): 57-66

**Keywords:** Tuberculosis, meningitis, central nervous system, tuberculous meningitis

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) constituye la enfermedad infecciosa más ampliamente distribuida en todo el mundo, con 9.4 millones de casos nuevos en 2009 y responsable de por lo menos 1.7 millones fallecimientos en ese mismo año<sup>1-3</sup>. En América Latina (A.L.) se reportan actualmente 650.000 casos nuevos y 50.000 defunciones anuales, en Colombia su incidencia es de 25,6 casos por 100.000 habitantes, con 11.342 nuevos enfermos en 2008<sup>4</sup>. Con la epidemia de SIDA, se aumenta la incidencia de TB, y se calcula que en el mundo, de los 33.3 millones de infectados con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), 10 millones tienen coinfección tuberculosa, condición que acelera la progresión de la enfermedad<sup>5,6</sup>.

Por lo general, el *Mycobacterium tuberculosis* ingresa al organismo por vía aérea, es fagocitado por macrófagos y sus productos de degradación se acoplan a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I para ser presentados a linfocitos T CD8+, o a moléculas del CMH tipo II y posteriormente a linfocitos T CD4+. Este proceso constituye un paso importante en la transición de respuesta inmune innata a respuesta inmune adaptativa y permite el reconocimiento de antígenos por los diferentes tipos celulares que al activarse producen citocinas y quimiocinas como la interleuquina 2 y el interferon gamma. La anterior respuesta en un individuo sin exposición al bacilo, da origen a la TB primaria que controla, pero no elimina al patógeno; sin embargo frente a una condición de inmunidad inapropiada resulta una TB aguda activa en menos del 5% de los casos. En la mayoría de los individuos en contacto con el *M. tuberculosis*, éste persiste en el huésped dentro de un granuloma.

Diversas alteraciones inmunitarias reactivan la enfermedad, para dar paso a la TB secundaria, de localización pulmonar, sin embargo entre un 10 a 20% desarrolla TB extrapulmonar, proporción que se incrementa en portadores de la coinfección VIH/TB<sup>7</sup>. La TB extrapulmonar puede afectar cualquier órgano, con predilección por pleura, ganglio linfático, bazo, hígado, sistemas genitourinario y osteoarticular<sup>8,9</sup>. El sistema nervioso central (SNC) se compromete en el 2 a 10% de los casos de TB extrapulmonar en forma de meningitis, tuberculoma intracraneal, absceso o aracnoiditis espinal, constituyendo la meningitis la forma más frecuente de presentación<sup>10</sup>. La micobacteria se disemina por vía hematogena al SNC, y al atravesar la barrera hematoencefálica, permite la formación de granulomas o focos de Rich, dentro de los cuales el microorganismo permanece inactivo. Al surgir una condición favorecedora del crecimiento y ruptura de estos focos, se liberan hacia el espacio subaracnoideo bacilos y sus productos antigénicos y se desarrolla inflamación severa en la base del encéfalo, cuyo exudado obstruye cisternas basales y agujeros de Lushka y Magendie, provocando hidrocefalia; luego se extiende a las arterias del polígono de Willis y sus ramas y transporta el bacilo hasta el parénquima cerebral. La meningoencefalovascularitis resultante provoca lesiones isquémicas y cuadros clínicos complejos y la aracnoiditis basal optoquiasmática ocasiona grados diversos de oftalmoplejia y alteraciones visuales<sup>11-14</sup>.

Las manifestaciones clínicas dependen de la magnitud del inóculo, localización de la lesión y del compromiso en estructuras adyacentes. La enfermedad se caracteriza por un período inicial de 2 a 8 semanas de síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, fatiga, mialgias, anorexia y cefalea, en niños puede cursar con

irritabilidad, somnolencia, pérdida del apetito y dolor abdominal, mientras que en ancianos la cefalea, el estado confusional y la disfunción neurológica pueden constituir las únicas manifestaciones. La rigidez de nuca se detecta en el 25% de los casos, mientras que la afección de nervios craneales ocurre en el 15-30% de los niños y hasta en el 40% de los adultos, siendo el motor ocular externo el nervio que se lesiona con mayor frecuencia, seguido por el oculomotor, el patético, el facial y el óptico. La detección de parálisis de la mirada conjugada y oftalmoplejía internuclear, hemiparesia o hemiplejía, disartria, movimientos anormales y ataxia cerebelosa sugieren isquemia por vasculitis o presencia de lesiones parenquimatosas como tuberculoma o absceso. Las complicaciones se relacionan con la aracnoiditis basal y optoquiasmática, y se expresan como hidrocefalia, alteraciones visuales y secreción inadecuada de hormona antidiurética. (ADH)<sup>15,16</sup>

Los signos y síntomas de la enfermedad provocan cuadros neurológicos de difícil interpretación y diagnóstico, que la convierten en la forma más grave y letal de la TB, con una mortalidad de hasta el 50% en quienes alcanzan a recibir tratamiento, y del 100% en quienes no se diagnostica<sup>17,18</sup>. Disminuir la mortalidad y menguar la severidad de las secuelas, es el desafío ante un paciente con posible TB meníngea, y su diagnóstico se debe soportar en una historia clínica orientada en el conocimiento de la patogenia, historia natural y aspectos epidemiológicos de la enfermedad, además de un examen neurológico completo. La sospecha clínica permite evaluación complementaria mediante punción lumbar (PL) y análisis citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), sin olvidar la realización de una radiografía de tórax, ya que hasta 50% de estos pacientes pueden presentar alteraciones radiológicas pulmonares<sup>16,19</sup>. En relación con la PL, la presión del LCR se encuentra elevada en el 50% de los casos, por lo que se debe evaluar la presencia de hipertensión endocraneana mediante examen del fondo de ojo, o mediante tomografía axial computarizada (TAC) del encéfalo, el hallazgo de papiledema, el desplazamiento de estructuras de la línea media, obliteración o distorsión del IV ventrículo, colapso de los ventrículos laterales, obliteración cisternal o proceso expansivo contraindican el procedimiento<sup>20</sup>. En pacientes con TB meníngea el LCR puede ser xantocrómico dependiendo del incremento en la concentración de las proteínas (entre 100 y 200 mgr/dL, pero puede ser mayor en casos de aracnoiditis con bloqueo espinal). Por lo general no hay más de 500 células x mm<sup>3</sup>, con predominio de linfocitos, pero puede encontrarse celularidad normal o aumento de hasta 4000 células

por mm<sup>3</sup>, con polimorfonucleados (PMN) hasta del 25% en las fases iniciales<sup>16,21,22</sup>. La concentración de glucosa en el LCR disminuye a más del 50% en relación con la glicemia, los bacilos solo se identifican con la coloración de Ziehl-Nielsen (ZN) en el 10% de los casos y los cultivos son positivos luego de 8 semanas entre el 50-75%<sup>22,23</sup>. Estos datos resultan inespecíficos y similares a los observados en meningitis piógenas parcialmente tratadas, meningitis micóticas, luética y en las vasculitis del SNC. La resonancia magnética nuclear (RMN) orienta el diagnóstico y la presencia de posibles complicaciones, porque permite visualizar mejor el parénquima cerebral, las meninges y la medula espinal<sup>20,24</sup>. La Adenosina Deaminasa (ADA), una enzima de los linfocitos T, incrementa sus valores ante la presencia de antígenos tuberculosos en el LCR, pero también se eleva en meningitis por criptococo, cándida y toxoplasmosis cerebral lo que aparentemente mengua su valor<sup>25</sup>. Sin embargo, recientes estudios señalan que la prueba de ADA en LCR de pacientes sospechosos de meningitis TB, un valor superior a 11 IU/L, apoya el diagnóstico y soporta un tratamiento temprano<sup>26,27</sup>. Existen pruebas más especializadas, pero no fácilmente disponibles, que detectan complejos inmunes (ELISA) o ADN específico del bacilo (Reacción en Cadena de la Polimerasa. (PCR)<sup>28,29</sup>

Para resaltar la importancia de la TB meníngea y su frecuencia en nuestro medio, se presentan 3 casos diagnosticados por autopsia en pacientes inmunocompetentes que fallecieron en el área metropolitana de Bucaramanga entre enero 1 y junio 30 de 2010, y se correlacionan los hallazgos anatomopatológicos con las manifestaciones clínicas, las pruebas paraclínicas y de imágenes y se comparan los datos obtenidos con los aportados por la literatura.

## METODOLOGÍA

Este es un reporte de casos derivado de la revisión de los protocolos de 121 necropsias efectuadas en el departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia, entre enero 01 y junio 30 de 2010, de los cuales se excluyeron los correspondientes a autopsias perinatales (58 casos), de los restantes (63 casos), se tomaron aquellos con diagnóstico de TB meníngea como causa de muerte, obteniendo 3 casos, de ellos se revisaron historias clínicas, preparaciones histológicas, fotografías e imágenes diagnósticas disponibles. Para la discusión de los datos se realizó búsqueda de artículos en las bases de datos de pubmed, ovid, lilacs y scielo, utilizando como

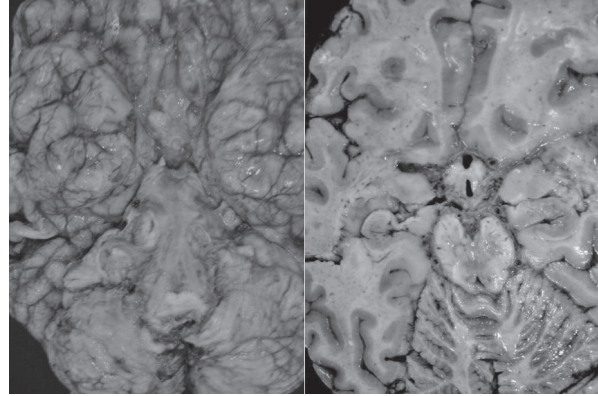
palabras clave en inglés indexadas como término mesh (medical subject headings) “tuberculous meningitis” y “central nervous system tuberculosis”.

## PRESENTACIÓN DE CASOS

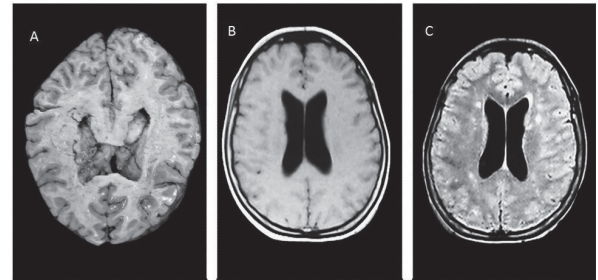
### Caso 1

Mujer de 31 años, sin antecedentes de importancia, con cuadro clínico de 15 días de evolución, de cefalea *global severa*, fiebre, disartria, *múltiples* episodios de emesis y en los últimos 4 días deterioro del estado de conciencia. Ingresa a institución hospitalaria de III nivel, en mal estado general, coma superficial, afebril, con hipotonía e hiporreflexia generalizados, pupilas midriáticas no reactivas. Auscultación cardio-pulmonar normal. Ambulatoriamente se le había practicado TAC del cráneo y Resonancia Magnética Nuclear Cerebral (RMNC) con lesiones focales en sustancia blanca peri-ventricular a nivel frontal, parietal bilateral y en los centros semiovais, hallazgos interpretados como infartos lacunares o enfermedad desmielinizante. Se practicó punción lumbar, obteniéndose LCR transparente, con proteínas de 0,2 mg/dL, glucosa 12 mg/dL, eritrocitos  $22 \times \text{mm}^3$ , leucocitos  $2 \times \text{mm}^3$ , glicemia 130 mg/dl, prueba de ELISA para VIH negativa. Con estos hallazgos se consideran los diagnósticos de tumor maligno del encéfalo, meningitis no específica, esclerosis múltiple o encefalitis herpética. Se inicia manejo en la Unidad de Cuidados Intensivo (UCI) con soporte ventilatorio y hemodinámico, antibióticos y antivirales. A pesar del tratamiento instalado la paciente continúa con deterioro progresivo y fallece a los 4 días de su ingreso. Se realiza autopsia que muestra encéfalo con edema (1300 gramos), opacidad leptomenígea sobre la base, exudado blanco grisáceo gelatinoso que ocupa la fosa interpeduncular y envuelve hipófisis, estructuras vasculares del polígono de Willis y nervios craneales II, III, V y VII. (**Figura 1**) Los cortes muestran dilatación ventricular con necrosis del tejido nervioso peri-ventricular sub-ependimario, cambios que se reconocían en las imágenes de la RMN. (**Figura 2**). En pulmón derecho había un nódulo blanquecino irregular en el ápice y en el izquierdo lesiones blanquecinas de hasta un cm de diámetro en el lóbulo superior; en hígado, mesenterio e intestino se encuentran nódulos blanquecinos de 0.2 cm. El estudio histológico muestra tejido nervioso con discreto infiltrado linfocitario perivasculare, en leptomeninges infiltrado linfocitario y de leucocitos PMN neutrófilos, fragmentación nuclear y permeación de la pared de los vasos de mediano y pequeño calibre, necrosis del tejido nervioso circundante y granulomas

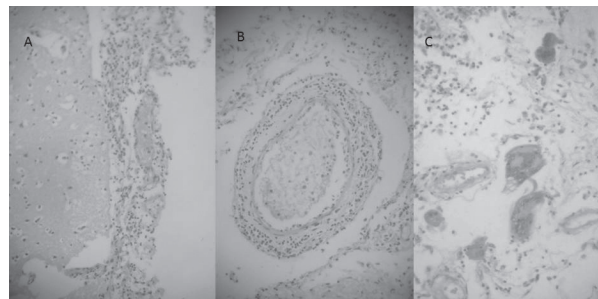
con células gigantes tipo Langhans, (**Figura 3**) la coloración de ZN muestra bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en: pulmones, hígado, ganglios mesentéricos e intestino. Granulomas con necrosis rodeados por células de Langhans con BAAR.



**Figura 1.** Se muestra la superficie basal del encéfalo con exudado que ocupa la fosa interpeduncular y los ángulos pontocerebelosos, e impide visualizar los nervios craneales III, V y VIII y las arterias del polígono de Willis, al corte se ve la extensión a los surcos y cisuras donde rodea por completo las arterias cerebrales.



**Figura 2.** Se observa en A neta diferenciación entre sustancia gris y sustancia blanca, dilatación del sistema ventricular y necrosis del tejido nervioso peri-ventricular sub-ependimario, en B y C se muestra la correlación entre las imágenes anatómica, tomográfica y mejor establecida aún con la resonancia magnética nuclear.



**Figura 3.** Se observa en A infiltrado mononuclear de predominio linfocitario en la leptomenígea, en B, hay compromiso inflamatorio transmural en una arteria de pequeño calibre, en C se muestran células gigantes multinucleadas tipo Langhans en el infiltrado inflamatorio.



## Caso 2

Mujer de 43 años, con historia de cefalea que inicialmente cedía a analgésicos comunes. Dos semanas después empeora de la cefalea y presenta fiebre, vómito y pérdida del estado de conciencia en forma transitoria. Consulta a un hospital de tercer nivel, donde le practican TAC cerebral informada como normal; se formula Acetaminofen y se da de alta. La paciente continua con cefalea y fiebre, parálisis del III par izquierdo y lenguaje incoherente. Fue readmitida al hospital, le realizan Angiotac cerebral informado como normal. Ante deterioro neurológico progresivo se remite a otra institución de tercer nivel para practicarle Pan-angiografía por posible aneurisma, pero ingresa en coma profundo con movimientos de hiper-extensión del hemicuerpo derecho a estímulos nociceptivos, se ingresa a UCI, en coma profundo, pupilas de 5 mm de diámetro, hipo reactivas, TA 154/84 mmHg, FC 94/minuto, FR 26/minuto, roncus en ambos campos pulmonares, se hace diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, enfermedad cerebrovascular isquémica y meningo-encefalitis viral o bacteriana. Se le practica TAC cerebral simple, con opacidad mal definida en región ganglio-basal derecha por posible infarto isquémico y edema cerebral. Una Rx de tórax muestra derrame pleural derecho y opacidades alveolares en la región para-hiliar y en base pulmonar derecha por neumonía. La prueba de ELISA para VIH fue negativa. Se le administra manitol, vancomicina, amikacina y ceftriazona. No se realiza punción lumbar por edema cerebral. El servicio de neurocirugía descarta hemorragia subaracnoidea y el de neurología considera posibilidad de encefalitis herpética pero no se prescribe acyclovir.

Continua febril y presenta poliuria, hipernatremia e hipocalemia, tratada con desmopresina. Posteriormente, acidosis metabólica y alcalosis respiratoria, hipotensión, bradicardia, ausencia de reflejos de tallo, test de apneas positivos y se diagnostica muerte cerebral y fallece 5 días después de su ingreso.

Se realiza autopsia que evidencia encéfalo con edema, (1380 gramos) opacidad leptomenígea de predominio basal con exudado que envuelve vasos del polígono de Willis y nervios craneales III, IV, V, VI y VII, los cortes muestran dilatación ventricular. El estudio microscópico revela leptomeninges con infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario y granulomas con células gigantes tipo Langhans. La coloración de ZN permite visualizar BAAR. (Figura 4) En los pulmones hay granulomas sin necrosis con escasas células de Langhans.

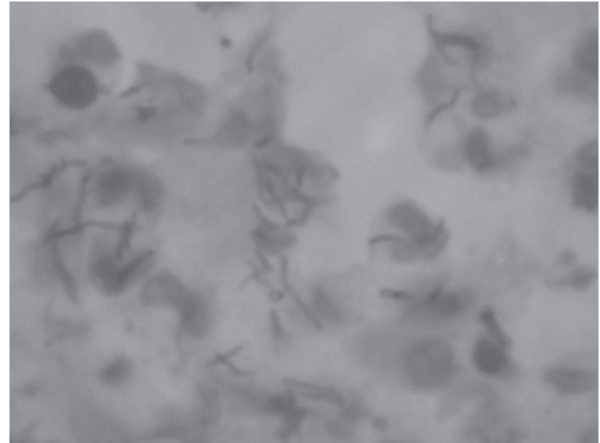


Figura 4. Se observan bacilos ácido alcohol resistentes.

## Caso 3

Hombre de 44 años, con clínica de cefalea de una semana de evolución, que no cede con analgésicos orales, con posterior pérdida de fuerza muscular en hemicuerpo izquierdo y parálisis facial izquierda. Al ingresar al hospital local, lo encuentran febril, alerta, FC 92 por minuto, FR 20 por minuto, TA 143/79 mmHg, desorientado, sin signos meníngeos, leve hemiparesia izquierda, disartria y marcha inestable. Se diagnostica estado confusional agudo secundario a enfermedad cerebro vascular y se remite al hospital regional ingresando con temperatura de 38.5 grados centígrados y signos vitales similares a los descritos. Valorado por médico internista diagnostica infección del SNC y se medica con vancomicina, ceftriazona, fenitoina, ranitidina, dipirona y dexametasona. Una TAC cerebral fue normal, prueba de Elisa para VIH negativa y VDRL no reactiva.

Al decimo día de hospitalización por deterioro de su estado de conciencia se remite a hospital de tercer nivel donde ingresa con temperatura de 36.7 °, TA 130/80 mmHg, FC 64 por minuto, FR 20 por minuto y Glasgow 6/15 (Apertura de los ojos 1, Respuesta verbal 1, Respuesta Motora 4), estuporoso y auscultación cardio-pulmonar normal. TAC de cráneo revela hidrocefalia, el servicio de medicina interna deja mismo esquema antibiótico, se intenta realizar punción lumbar sin éxito, pero ante hidrocefalia, el servicio de neurocirugía realiza derivación ventriculo atrial y toma de muestra de LCR cuyo análisis fue consistente con meningitis subtratada. El paciente continúa con deterioro neurológico progresivo y fallece 3 semanas después de iniciar su enfermedad.

Se realizó autopsia parcial del sistema nervioso que muestra encéfalo con edema severo (1390 gramos),

surco de presión sobre amígdalas cerebelosas, opacidad leptomenígea sobre la base del encéfalo con exudado espeso en la fosa interpeduncular que envuelve estructuras anatómicas circunvecinas y vasos del polígono de Willis, en los cortes hay dilatación ventricular. El estudio microscópico muestra leptomeninges con infiltrado de predominio linfocitario y lesión inflamatoria en vasos arteriales con compromiso de su pared y disminución secundaria del lumen, además de granulomas con células de Langhans y necrosis, con la coloración de ZN se identifican escasos BAAR.

## DISCUSIÓN

Aunque se han logrado adelantos para el diagnóstico y tratamiento de la TB, ésta continua siendo responsable de gran cantidad de fallecimientos en las regiones más pobres del planeta, donde las condiciones propias del subdesarrollo y la pandemia del VIH/SIDA contribuyen para que éstas aporten el mayor porcentaje de los 1.7 millones de víctimas fatales con ella relacionadas que ocurrieron en el año 2009<sup>3</sup>. La OMS estima la incidencia global de tuberculosis en 9 millones de casos nuevos por año y cerca del 20% de ellos presentan enfermedad extra-pulmonar en especial del SNC<sup>30</sup>.

La TB, enfermedad pulmonar por excelencia, puede afectar cualquier órgano, constituyendo la TB meníngea la forma extrapulmonar más agresiva, ya que cursa con mortalidad de hasta el 50% a pesar del tratamiento adecuado<sup>16-18</sup>. La enfermedad es frecuente en niños y adultos jóvenes y afecta entre el 2 al 5% de los pacientes tuberculosos, cifra que se incrementa en quienes presentan co-infección con VIH<sup>31</sup>. Quienes reciben tratamiento y sobreviven, presentan graves secuelas neurológicas, por lo que se ha implementado el empleo sistemático de corticoides en su tratamiento, sin resultados plenamente satisfactorios<sup>16</sup>.

Estudios en A.L<sup>22-31</sup>, revelan que la incidencia de meningitis TB se ha incrementado en los últimos años, y que la enfermedad es más frecuente en niños no vacunados con BCG. Colombia en 2009 reporta una incidencia de TB de 25.9 x 100.000 habitantes, con una mínima diferencia respecto al año 2005 (26 x 100.000 hb), similar a la informada en Venezuela (24.8 x 100.000) y Argentina (31 x 100.000). En Colombia se presentaron 11679 nuevos casos en 2009, de los cuales 2039 (17.4%) correspondieron a formas extrapulmonares, cifras que se muestran de acuerdo con datos foráneos que reportan TB extrapulmonar entre el 10 y el 20%. En cuanto a la TB meníngea en Colombia,

los únicos datos disponibles señalan para el 2002 una incidencia de 0.6 x 100.000 habitantes menores de 5 años, y de 0.47 x 100.000 para el mismo grupo etáreo en el año 2008, datos que evidencian leve disminución de la enfermedad y aumento en la cobertura de vacunación con BCG, ya que ésta disminuye la diseminación hematogena del bacilo<sup>5,32</sup>.

La infección del SNC por tuberculosis es infrecuente (1% de todos los casos de tuberculosis para algunos autores), de curso devastador, alta mortalidad y una importante morbilidad afectando desproporcionadamente niños y pacientes con HIV. Por su rareza y lo proteiforme de sus síntomas constituye un formidable reto diagnóstico. No hay respuestas claras a aspectos fundamentales sobre su patogénesis, diagnóstico, tratamiento y manejo. Ello se complica más aún por no existir un modelo animal confiable para su estudio<sup>10</sup>.

En el más grande estudio epidemiológico prospectivo de TB del SNC la probabilidad de desarrollarla fue de 1% entre 82.764 casos seguidos desde 1970 a 2001 en el Canadá. El estudio identifica a niños y pacientes con VIH, como los de mayor riesgo, otros factores que favorecen la enfermedad son la desnutrición, el alcoholismo, el cáncer y el uso de inmunosupresores<sup>33</sup>.

Los adultos con Meningitis Tuberculosa (MTB) a menudo presentan los síntomas clásicos de la meningitis de fiebre, cefalea y meningismo (rigidez de nuca) además de déficits neurológicos focales, cambios de conducta y alteraciones de la conciencia. Solo un 10% de los pacientes tienen historia de TB. En un 30 a 50% de los casos hay una Radiografía de Tórax con tuberculosis pulmonar activa<sup>34</sup>.

Los signos clínicos de los pacientes con MTB pueden ser evaluados en su severidad empleando la Escala del Medical Research Council con sus modificaciones recientes, que ha demostrado valor pronóstico como lo señala la **Tabla 1**<sup>10,18,35,36</sup>.

El diagnóstico contempla siempre el análisis del LCR que en la MTB muestra moderada pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas e hipoglicorraquia, sin ser característica de la entidad dado que otros procesos infecciosos y no infecciosos del SNC pueden mimificarlo.

La identificación del BAAR mediante coloración de ZN y el cultivo, constituyen los métodos tradicionales para diagnosticar MTB, sin embargo éstos son relativamente insensibles y sus resultados variables en diversos

**Tabla 1.** Criterios clínicos de severidad de la Meningitis Tuberculosa (British Medical Research Council)

Estado	Criterios Clínicos	Criterios Contemporáneos
I	Alerta, sin déficits focales	Alerta y orientado, sin déficits neurológicos focales
II	Consciente pero inatento, confuso, letárgico y con signos neurológicos focales	Escala de coma de Glasgow de 14-11 o de 15 con déficits neurológicos focales
III	Estuporoso o comatoso, múltiples lesiones de pares craneales, hemiparesia o parálisis completa	Escala de coma de Glasgow de 10 o menos, con o sin déficits neurológicos

laboratorios. Para mejorar la sensibilidad, se han diseñado pruebas como la coloración del coágulo que se forma en el LCR en reposo, la evaluación microscópica de múltiples muestras del LCR, y la toma de muestras de más de 6 ml de LCR y evaluación durante 30 minutos de los extendidos coloreados con ZN<sup>10-37</sup>.

Aunque no hay hallazgos imagenológicos patognomónicos de MTB, se ha descrito la triada de engrosamiento meníngeo basal, hidrocefalia e infartos en parénquima cerebral supratentorial y tallo cerebral, que puede orientar el diagnóstico<sup>38</sup>.

Recientemente un grupo de expertos diseñó un consenso para el diagnóstico de la Meningitis estableciendo criterios clínicos esenciales y una clasificación con categorías de: definitiva, probable, posible y no meningitis tuberculosa. En la clasificación definitiva los criterios clínicos esenciales contemplan síntomas y signos de meningitis sumados a BAAR vistos en el LCR, *Mycobacterium tuberculosis* cultivado en el LCR o test comercial de amplificación del ácido nucleico positivo en el LCR. También se establece como definitiva cuando se haya visto BAAR en el contexto de cambios histológicos consistentes con tuberculosis en cerebro o medula espinal con síntomas o signos y cambios del LCR sugestivos, o meningitis visible (en la necropsia). Esta prometedora herramienta clínica debe ser validada en ulteriores estudios<sup>39</sup>.

Los casos presentados corresponden a adultos con edad promedio de 39 años, sin antecedentes de tuberculosis, ni inmunosupresión con cuadros clínicos fulminantes (3 semanas en promedio) que progresaron del Estado I al III de la Escala del BMC a pesar de tratamientos instaurados, destacándose que en ninguno de los casos se consideró el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

El diagnóstico clínico inicial de meningitis aguda por su evolución, la carencia de antecedentes de importancia, los hallazgos neuro-imagenológicos normales en unos casos con posteriores alteraciones diversas, fueron

determinantes para definir la conducta terapéutica con antibióticos y en un caso con antivirales, en forma infructuosa. Solo en un caso (paciente 2) se encontraron roncus en ambas bases pulmonares, derrame pleural derecho, opacidades para-hiliares y en base pulmonar derecha en la radiografía de tórax pero se hizo el diagnóstico de neumonía. En esta paciente la autopsia revela granulomas con escasas células de Langhans En los otros pacientes la auscultación pulmonar fue normal. A pesar de ello en la paciente 1 la autopsia evidencia granulomas con células de Langhans y BAAR. Estos mismos hallazgos se encontraron en hígado, mesenterio e intestino que sumados al cerebro y los pulmones configuran una tuberculosis diseminada en una paciente inmunocompetente.

Estos 3 casos aplicando la reciente clasificación diseñada por el consenso de expertos tienen un diagnóstico de Meningitis Tuberculosa definitivo porque suma los hallazgos clínicos, el LCR y la contundente evidencia de la necropsia con la demostración de los BAAR<sup>39</sup>.

Respecto a la meningoencefalitis herpética, éste es un padecimiento infrecuente en nuestro medio, del que se conocen reportes esporádicos en personas inmunocompetentes<sup>40</sup>. En Estados Unidos y Europa tiene incidencia de 1 caso por cada 250.000 a 500.000 habitantes y le corresponde aproximadamente el 10-20% de las encefalitis, afecta a ambos sexos por igual, se presenta a cualquier edad de la vida, con picos sobre los 20 y 50 años y cursa con mortalidad cercana al 70%, con graves secuelas en quienes sobreviven. Las fosas nasales constituyen la puerta de entrada del virus en casos de primoinfección, y por vía axonal retrógrada a través del nervio olfatorio alcanza el rinencéfalo, en otros casos el virus alojado en el ganglio de Gasser, por vía del trigémino, llega a los lóbulos temporales y al giro orbitario. En su forma aguda se presenta con cefalea, fiebre, alteración del nivel de conciencia, cambios de personalidad, disfasia, convulsiones, hemiparesia y papiledema, manifestaciones que comparte con los casos presentados. La punción lumbar

revela aumento de la presión del LCR, pleocitosis linfocitaria (entre 5 y 500 linfocitos x mm<sup>3</sup>), leve a moderado aumento de las proteínas (>50 mg/dl), y glucorraquia normal o ligeramente disminuida, también se encuentran eritrocitos crenados. El cultivo de virus en LCR es generalmente negativo y la búsqueda de anticuerpos IgG e IgM para herpes en LCR es positiva en 97% de los casos cuando se toma después de una semana de iniciados los síntomas<sup>4,42</sup>. Actualmente se dispone de medicamentos antivirales efectivos, esto hace indispensable establecer el diagnóstico, al que hasta hace algunos años solo se podía acceder mediante biopsia cerebral, afortunadamente la implementación de la técnica de PCR para la demostración del virus en LCR, permite la identificación del patógeno<sup>43,44</sup>.

La criptococosis meníngea es la principal forma de presentación extrapulmonar de esta micosis y en nuestro país, según la encuesta nacional, el 95.7% de los casos reportados entre 1997 y 2005 tenían compromiso del SNC<sup>45</sup>. La enfermedad presenta curso agudo o subagudo, con cefalea de 2 a 4 semanas de evolución, que luego se acompaña de fiebre, vómito, convulsiones, alteraciones visuales y trastornos del comportamiento, el LCR muestra hipoglicorraquia, pleocitosis de mononucleares (entre 40 y 400 células) y aumento de las proteínas, el diagnóstico se establece mediante visualización de los microorganismos con la técnica de tinta china, pero se puede lograr mediante determinación del antígeno capsular por aglutinación en látex en el LCR, prueba con sensibilidad entre 93 y 100%. La PCR en LCR alcanza una especificidad del 100% y una sensibilidad del 93%<sup>46</sup>.

## CONCLUSIONES

En nuestro medio la TB es cada vez más frecuente, lo que implica la posibilidad de un incremento progresivo del compromiso meníngeo, su forma clínica más grave que afecta a individuos jóvenes sin alteraciones conocidas de su sistema inmune. Infortunadamente sus signos y síntomas iniciales inespecíficos generan cuadros clínicos complejos de difícil diagnóstico, que por el bajo índice de sospecha unido al deficiente examen neurológico impiden un enfoque adecuado y la convierten en un padecimiento de curso inexorablemente fatal, dado que no se instaura el tratamiento apropiado en forma oportuna.

Con la presentación de los anteriores casos queda claro que para lograr el diagnóstico de meningitis TB en

vivo, lo primero que se debe hacer es pensar en ella dentro de un contexto clínico y epidemiológico para luego desarrollar una historia clínica y un examen físico completos que orienten hacia el patógeno específico, cuya demostración aunque difícil puede lograrse con el empleo de pruebas como el estudio citoquímico y determinación de ADA en el LCR, coloración de ZN para BAAR, y técnicas que detecten complejos inmunes (ELISA) o DNA específico de la micobacteria (PCR).

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para llevar a cabo esta investigación se solicitó y obtuvo la aprobación del director del departamento de patología de la UIS, para la revisión de los protocolos de autopsia, preparaciones histológicas y material fotográfico de los casos. El presente trabajo tiene en cuenta las normas sobre investigación en seres humanos, contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, según la cual el estudio emplea técnicas y métodos retrospectivos de investigación documental, en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos participantes, por lo cual, la revisión de protocolos de autopsia, se cataloga como una investigación sin riesgo, en la que se garantiza la privacidad del individuo.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por el departamento de patología de la UIS al facilitar los protocolos de autopsia para su revisión, y el resumen de las historias clínicas de los casos presentados. También al Doctor Francisco Fernando Naranjo Junoy por su ayuda bibliográfica.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores manifestamos que no hubo conflicto de intereses de tipo económico, ni de ningún otro tipo que pudiera suponer un sesgo del trabajo o condicionar los resultados.



## REFERENCIAS

1. Daniel TM. The impact of tuberculosis on civilization. *Infect Dis Clin* 2004; 18: 157–165.
2. Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico epidemiológica. *Infectio* 2001; 5: 241-250.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2009. ISBN 978 92 4 156380 2.
4. Organización Panamericana de la Salud. Plan Regional de Tuberculosis 2006-2015. Washington, D.C: OPS, 2006. ISBN 92 75 32673 8.
5. Ministerio de Protección Social. República de Colombia. Plan Estratégico Colombia libre de tuberculosis. 2010-2015. Disponible en: [www.minproteccionsocial.gov.co](http://www.minproteccionsocial.gov.co).
6. Organización de las Naciones Unidas. La epidemia mundial del SIDA 2010. Onusida. Ginebra. Disponible en: [communications@unaids.org](mailto:communications@unaids.org)
7. Chávez Sánchez, FR; Báez Saldaña, R; Montaña Estrada, LF y col; Respuesta inmune en la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx*; 1997; 10:195-202
8. Lado Lado FL, Tuñez Bastida V., Golpe Gomez AL, Ferreiro MJ., Regueiro A. Tuberculosis extrapulmonar en nuestro medio. Formas de presentación. *An. Med. Interna.* 2000; 17: 637-641.
9. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomédica* 2006; 26: 71-80.
10. Rock B., Olin M., Baker CA, Molitor TW., Peterson PK. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21: 243–226.
11. Be NA., Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of Central Nervous System Tuberculosis. *Current Molecular Medicine* 2009, 9: 94-99
12. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous Meningitis. *N Engl J. Med.* 2004; 351; 1719-1720
13. Akhaddar A, El Hassani MY, Chakir N, Jiddane M Optochiasmatic tuberculoma: complication of tuberculous meningitis. Report of a case and review of the literature. *J Neuroradiol* 2001; 28: 137-142.
14. Garg RK, Paliwal V, Malhotra HS. Tuberculous optochiasmatic arachnoiditis: a devastating form of tuberculous meningitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011; 9: 719-729
15. Martinez HR. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2000: 1:3-9
16. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:75-90
17. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:64-70.
18. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen H D., Quy HT, et al. Dexamethasone for the Treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351;1741-1751
19. Rieder HL, Snider de JR, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis lymphadenitis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347-351.
20. Özates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000; 41:13-17.
21. Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 143-162.
22. Krivoy A., Lozada VE., Arrieche WJ. Tuberculosis del sistema nervioso central. Experiencia del Hospital de Niños “J M de Los Ríos”. Caracas 1990-2008. *Gac Méd Caracas* 2009; 117: 138-145.
23. Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates from the Cerebrospinal Fluid of Meningitis Patients at Six Fever Hospitals in Egypt. Cooksey RC, Abbadi SH., Woodley CL., Sikes D., Wasfy M., Crawford JK, Mahoney F. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002; 40:1651–1655
24. Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Zouiten F, Ghoubantini A, et al .Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 372-377.
25. Tuon FF, Higashino HR., Banks MI., Ferreira L., Nobrega M., Atomiya AN., Antonangelo L., Munoz Leithe O. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2010; 42: 198–207
26. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R et al Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenoise deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2010; 112: 459-462.
27. Karsen H, Koruk ST, Karahocagil MK et al Compartive analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in meningitis. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13214
28. Haldar S, Sharma N, Gupta VK, Tyagi JS. Efficient diagnosis of tuberculous meningitis by detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in cerebrospinal fluid filtrates using PCR. *J Med Microbiol* 2009;

- 58: 616-624.
29. Zambrano Y, Chiarello A, Soca A, Villalobos I, Marrero M., Soler M., Laferte J. Alvarez M. Laboratorio Genomik, Utilización de la Reacción en Cadena de la Polimerasa para el diagnóstico de infecciones del Sistema Nervioso Central. *Invest Clin* 2006; 47: 337-347.
  30. Edit. Tuberculosis of the CNS remains a lethal threat. *Lancet Neurology* 2011; 10: 395.
  31. Darnaud R. Prieto V, Sequera MD. Meningitis tuberculosa en niños menores de 5 años en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66: 119-124.
  32. Pereira J.M, Dantas S.M, Ximenes O.M, Barreto R. BCG vaccine against tuberculosis: its protective effect and vaccination policies. *Rev Saude Publica*. 2007; 41 (Suppl 1):59-66
  33. Phipers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuber Lung Dis* 2006;10: 99-103
  34. Sütlas PN, Ünal A, Forta H, Senol S y Kirbas D. Tuberculous Meningitis in Adults: Review of 61 cases. *Infection* 2003; 31:387-391
  35. Medical Research Council. Streptomycin treatment of Tuberculous Meningitis. *Lancet* 1948: 582-596
  36. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4:160-170.
  37. Thwaitesn GE, Chau TT, Farar JJ Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 378-379
  38. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003; 13.1876-1890.
  39. Marais S, Thwaite G, Schoeman JF et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:803-812
  40. Espinal D.A., Flórez Gómez O., Jaramillo Velásquez S., Aristizábal B.H. Encefalitis herpética confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real: reporte de caso. *Iatreia*, 2006; 19: 387-392
  41. Whitley RJ, Lakeman F. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: Therapeutic and diagnostic considerations. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 414-420
  42. Steiner I, Biran I. Herpes simplex encephalitis. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2002; 4: 491-99.
  43. Brand P, Schottlaender L, Gaitán MI, Arias E, Fiol I, Mora I, Del Castillo M . Reporte de Caso encefalitis recurrente por virus herpes humano tipo 6 en una paciente adulta e inmunocompetente confirmada por biopsia cerebral. *Arch. Neurol Neuroc Neuropsiquiat*. 2008 16: 45-52.
  44. Muñoz Almagro C, González Cuevas A, Cambra FJ, et al. Diagnóstico rápido de la meningoencefalitis herpética mediante PCR. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20: 110-112
  45. Lizarazo J, Linares M, De Bedout C, Restrepo A, Agudelo C, Castañeda E. Estudio clínico y epidemiológico de la criptococosis en Colombia: Resultados de nueve años de la encuesta nacional, 1997-2005. *Biomédica* 2007; 27: 94-109
  46. Celia R, Hiroyuki M, Crespo R, Carvalho M, Lateralcia A, Rodriguez C. Neurocryptococosis: Diagnosis by PCR method. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004; 46: 203-207