

Meningitis tuberculosa

vs

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

Ateneo Neuroinfectología

Dra. K. Tenaglia

Dra. G. Pérez Sartori

08/10/14.



Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy

Historia clínica

- Paciente 24 años.
- AP: VIH (+) diagnosticado nov-2013. No coinfecciones.
- Debut con meningitis criptocócica, secuela ceguera cortical.
- RNM: áreas hipodensa en corteza occipital.
- CV 158000 copias/ml.
- PL : control a los 14 días no desarrolla *Criptococcus spp.*
- Alta: AZT-3TC-lopinavir-ritonavir y fluconazol.



Segundo ingreso

- 02/14. Cefalea de 10 días evolución, 72 h antes del ingreso agrega vómitos, sensación febril.
- EF: paciente lúcido, febril, adelgazado, mal estado general.
SNC: PC sin alteraciones, SM: rigidez de nuca. SE: s/p.
- PL: liquido claro hipertenso, proteínas 1,62 g/L, glucosa 0,6 mg/dl, GB 202 con 70% PMN.
- Se inició tratamiento con ceftriaxona y anfotericina B.
- Tinta china negativa y cultivo negativo.
- Bacteriológico: directo y cultivo negativo.



- ADA menor 10 UI/L.
- PCR BK y familia herpes (-).
- RNM: sin alteraciones.
- CV: 3520 copias/ml y CD4: 57 células/mm³.



¿Planteo diagnóstico?

- Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune por *Criptococcus neoformans* preexistente y ya tratado.
- Meningitis tuberculosa.

¿Conducta?



Médicos tratantes

- Planteo SIRI, se suspende anfotericina B.
- Se mantiene fluconazol 400 mg día.
- No se realizan corticoides.
- Alta.



Tercer ingreso

- 04/14.
- Adherencia al TARV 100%.
- MC. Cefalea, rigidez nuca HEC, confusión e inestabilidad.
- PL: presión de apertura sin dato.
- PL: cristal roca, proteínas 1,76 g/L, GB 10, glucosa 0,5 mg/dl.
- Bacteriológico y micológico negativo.
- Alta con AINE a la semana.



Cuarto ingreso

- 05/14.
- MC: cefalea, vómitos esporádicos, agrega convulsión tónico-clónica y fiebre. No SFN.
- PL: 50 leu, mononucleares 80%, proteínas 1,76 g/L, glucosa 40 mg/dl.
- Micológico negativo, bacteriológico negativo.
- PCR BK (-).
- CD4 78 células/mm³ y CV 1300 copias /ml.
- RNM: Realce leptomeningeo en fosa posterior, surcos supratentorial y leptomeninges, parénquima normal.



- Con planteo de meningitis TB se inicia tratamiento antituberculoso y dexametasona con excelente evolución, retroceso de la hipertensión endocraneana.
- PL: a los 3 meses normal.



	02/14	04/14	05/14	07/14
GB/ monocitos	202/70% PMN	10	50/80%	3
Proteínas grs/lt	1,62	1,76	1,76	1
Glucosa mg/dl	0,6	0,5	0,4	0,67
PCR BK-herpes.	(-)	(-)	(-)	
ADA	(-)			
Cultivos	(-)	(-)	(-)	
Micológico	(-)	(-)	(-)	

Dto
TBM
y
tto



SRI

Síntomas HEC

Asintomático

uy

Importancia del tema

- Aumento de la tasa de incidencia de tuberculosis en Uruguay.
- Diagnóstico dificultoso de tuberculosis meníngea y Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
- Técnicas diagnósticas con baja sensibilidad.
- Elevada mortalidad y secuelas.

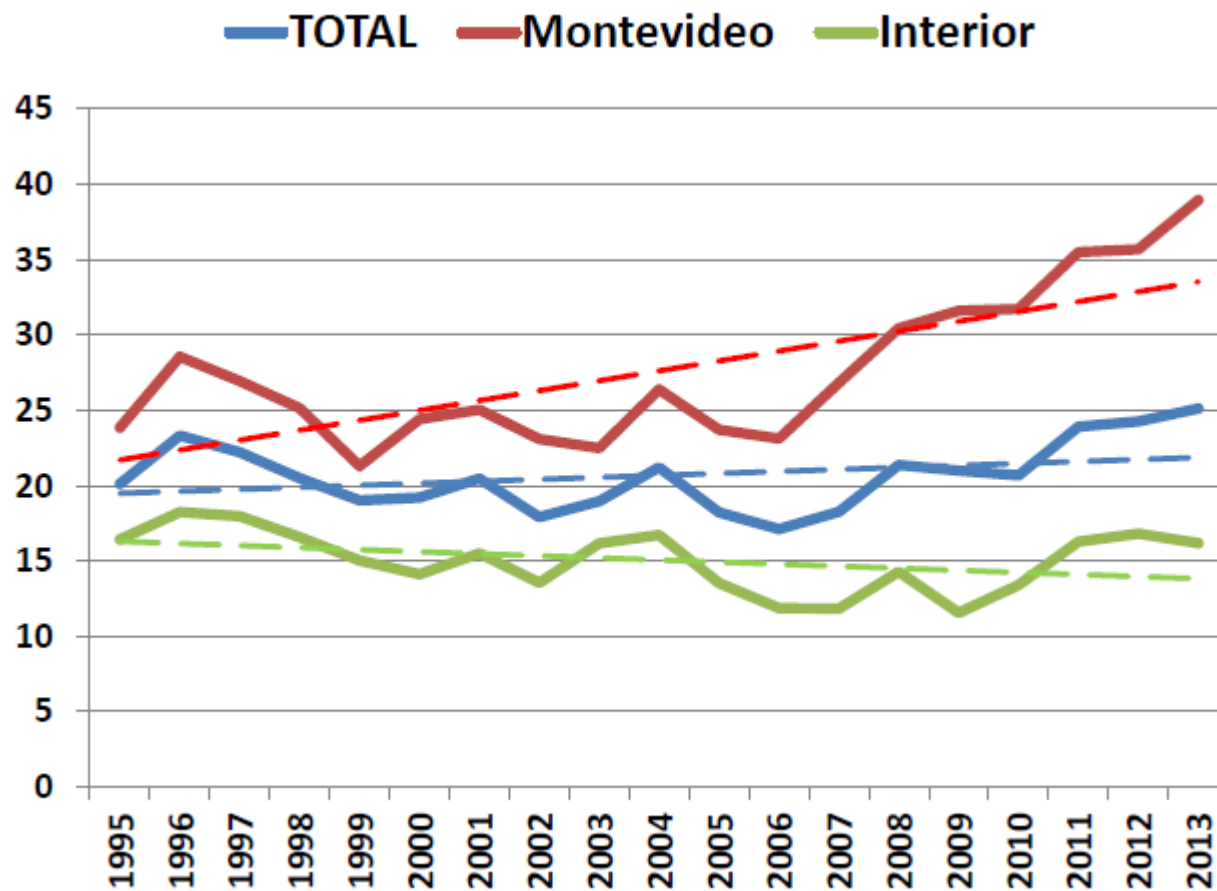


Tuberculosis

- Incidencia en Uruguay 23,9 casos por 100.000 hab.
- Población VIH un 15% coinfectados TBC, FR riesgo independiente para la presentación extra-pulmonar.
- Tuberculosis meníngea 1% del total.
- Es la forma de presentación más frecuente del SNC (otras tuberculomas, encefalitis).
- Mortalidad 30%.



Casos de Tuberculosis Todas las Formas y Localizaciones Tasas por 10⁵ y Tendencia Todo el País, Montevideo e Interior 1995 - 2013

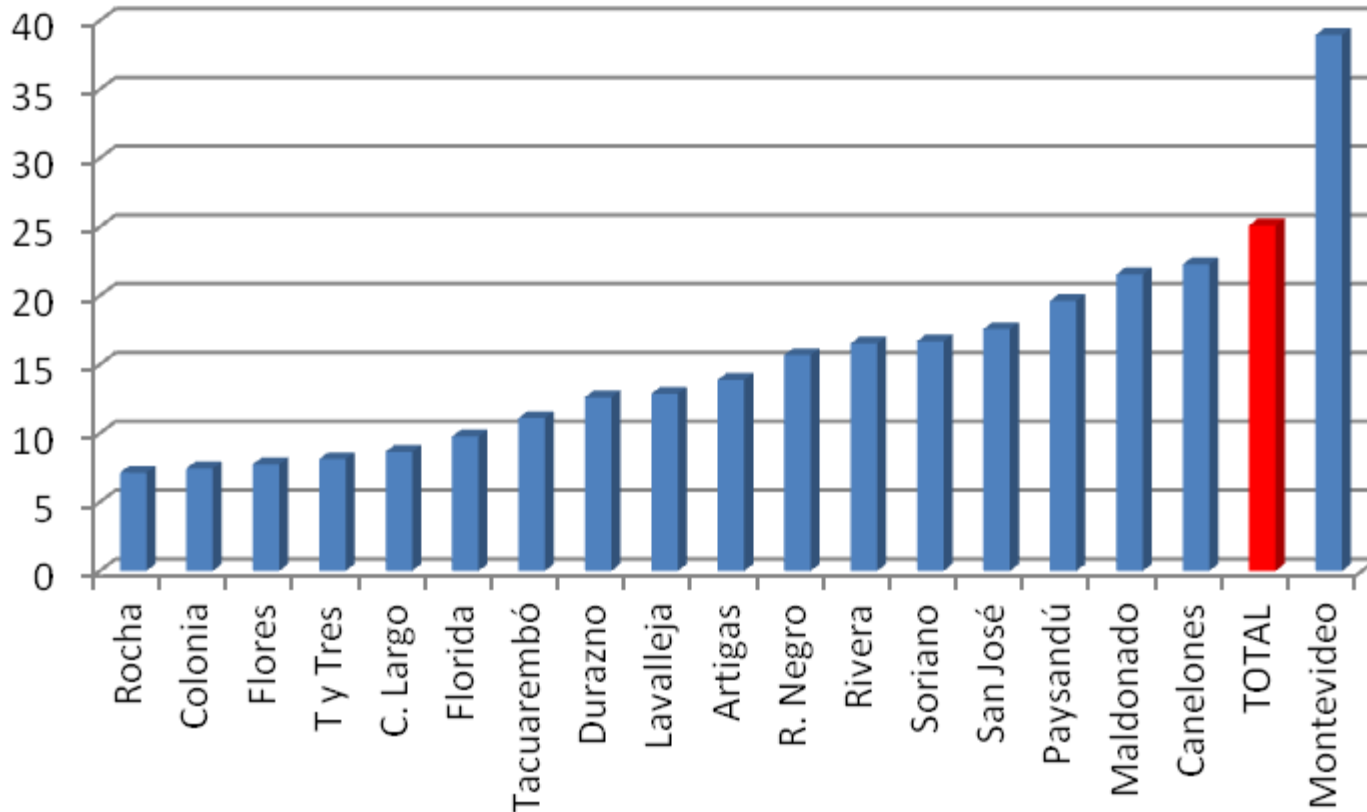


Transición Epidemiológica de la Tuberculosis

Datos proporcionados por Dr. Rodríguez De Marco. CHLA-EP



Tasas de Incidencia de Tuberculosis Todas las Formas por Departamento - Año 2013



Montevideo vs. TOTAL: RR: 1,53 (IC₉₅: 1,37 – 1,71)

Datos proporcionados por Dr. Rodríguez De Marco. CHLA-EP

www.infectologia.edu.uy

Patogenia de la meningitis tuberculosa

- Ruptura de focos sub-ependimarios (sembrados durante la bacilemia inicial) y apertura al espacio subaracnoideo.
- Factores favorecedores: inmunosupresión (VIH, DM, factor anti necrosis tumoral alfa, extremos de la vida, desnutrición).
- 50% asocia afectación pulmonar.



Clínica

- Subagudo: inicialmente cefalea leve, cambios de la personalidad, en la evolución confusión, HEC, alteración de PC, coma, convulsiones (10 días a 9 meses).

Tabla 2. Grados de severidad de la meningitis tuberculosa según Gordon y Parson¹⁰

Grado	Manifestaciones clínicas	Duración de los síntomas:		Mortalidad	Recuperación sin secuelas
		14 a 28 días	> 28 días		
I	Vigil y orientado	52%	45%	18%	68%
II	Somnolencia y signos neurológicos focales	30%	65%	34%	53%
III	Coma o respuesta discreta a estímulos intensos	21%	74%	72%	14%

Diagnóstico

- Pilares: Clínico, epidemiológico, molecular, microbiológico, e imagenológico.
- Patrón oro: demostrar la presencia del BAAR en LCR por técnica de Ziehl-Neelsen ó cultivo por técnicas BACTEC o Lowenstein-Jensen.



Tabla 7. Consenso en diagnóstico de meningitis tuberculosa (Marais S y cols. Ref. 44)

Criterio clínico de entrada*

Uno o más de los siguientes síntomas y signos: cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de conciencia y letargia

Clasificación de la MTBC:

MTBC definitiva:

Paciente debe cumplir totalmente con el criterio A o B

- A) Baciloscopias positivas en LCR, cultivo o RPC comercial para *M. tuberculosis* positivos en LCR.
- B) Baciloscopias positivas asociadas a estudio anatómo-patológico de cerebro o médula espinal compatible con MTBC y cuadro clínico y cambios en LCR sugerentes de MTBC

MTBC probable:

Puntaje diagnóstico de 10 o más (si no se dispone de imágenes cerebrales) o 12 o más (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

Al menos dos puntos deben provenir de hallazgos en el LCR o imágenes

MTBC posible:

Puntaje diagnóstico de 6-9 (si no se dispone de imágenes cerebrales) o de 6-11 (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

MTBC posible no puede ser diagnosticada ni excluida sin hacer una punción lumbar o un estudio de imagen

Meningitis no tuberculosa:

Diagnóstico alternativo establecido sin diagnóstico de MTBC definitiva y sin signos convincentes de enfermedad dual

*Debe estar presente en todas las categorías de MTBC.

Tabla 8. Puntaje para sostener el diagnóstico de meningitis tuberculosa (Marais S y cols. Ref. 44)

Criterio	Puntaje
<i>Clinico</i>	PMC* = 6
Duración de síntomas > 5 días	4
Uno o más de los signos sugerentes de TBC: pérdida de peso, sudoración nocturna y tos por > 2 semanas	2
Historia de contacto cercano en el último año con personas con TBC pulmonar o PPD positivo	2
Déficit neurológico focal	1
Parálisis de pares craneales	1
Alteración de conciencia	1
<i>LCR</i>	PMC* = 4
Apariencia clara	1
Células: 10-500/ mm ³	1
Predominio linfocítico (> 50%)	1
Proteínas mayor de 1 g/L	1
Relación glucosa en LCR/plasma < 50% o concentración de glucosa < 40 mg/dL en LCR	1
<i>Imágenes</i>	PMC* = 6
Hidrocefalia	1
Engrosamiento de meninges basales	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
<i>Evidencia de TBC fuera del SNC</i>	PMC* = 4
Radiografía de tórax sugerente de TBC activa: signos de TBC=2, TBC miliar=4	2/4
TAC/RM que evidencia TBC fuera de SNC.	2
Baciloscopias o cultivos positivos para <i>M. tuberculosis</i> fuera de SNC	4
RPC para <i>M. tuberculosis</i> comercial, positiva, de muestra fuera del SNC	4
<i>Exclusión de diagnósticos alternativos</i>	
Deben ser confirmados por microbiología, serología o estudio anatómico-patológico	
Pensar principalmente en meningitis por bacterianas, <i>Cryptococcus spp</i> , <i>Treponema pallidum</i> , virus, agentes de la malaria o parásitos (incluyendo meningitis eosinofílica), toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma	
*PMC: Puntaje máximo por categoría.	

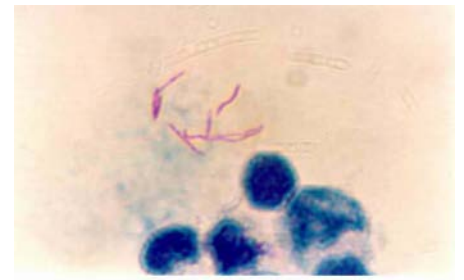
LCR

- Presión de apertura: elevada 50% casos.
- Células/mm³: 437 (30-900).
- Proteínas: >1 g/L.
- Glucosa: niveles menores 0,22 mg/dl (5-55)
- Relación glucosa LCR/plasma: 0,28 (0,11-0,52).

Lasso MB. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2011, 28 (3): 238-247.



LCR



- Directo Ziehl Neelsen: S 20-40% carga bacteriana $>10^4$ bacilos/ml, influido por el volumen de LCR, experiencia del técnico.
- >10 ml LCR aumenta el rendimiento.
- Cultivo: S 40-80%, lento 4-6 semanas.
- Ventaja: perfil de sensibilidad y tipifica la especie.

Codina MG et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central.
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;**29(2)**:127–134



ADA

- S 79% y E 90% niveles > 10 UI.
- Menor especificidad en poblaciones VIH (+) con linfoma.
- Falsos positivos: CMV, *Criptococcus sp*, Sifilis, LES.



PCR

- S 56% y E 98%.
- Sensibilidad: influida por la carga bacteriana, sectores del genoma amplificados, inhibidores de la amplificación en el LCR.
- Nuevas técnicas amplifican más sectores del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Utilidad: permanece positivo durante el primer mes de tratamiento.



PCR

- Proyecto encefalitis de California: se enrolaron 1587 pacientes de enero 1998 a octubre 2005.
- Se detecto 1% casos fueron encefalitis TBC.
- En todos los casos (n:20) los cultivos fueron positivos y la PCR fue positiva solo en el 24% (n:4).

- Christie LJ, Loeffler AM et al. Diagnostic Challenges of Central Nervous System Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases*. Vol. 14, No. 9, September 2008
- Lawn SD et al. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol.* (2011) 6(9), 1067–1082



GeneXpert

- Muestras no respiratorias:
- Sensibilidad va de 53-77%.
- Especificidad de 98,2%.
- Aún no validado para LCR.

- Lawn SD et al. Xpert® MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. *Future Microbiol.* (2011) 6(9), 1067–1082



PCR

- La PCR anidada en tiempo real tiene (QNRT)PCR tiene S 95,8% E 100%.
- El numero de copias >8000 ml fue FR independiente de mortalidad.



- MODS: método de observación microscópica la sensibilidad a drogas.
- Resultado en 6 días. S 64,9%- E 100%.
- LAM: lipoarabinomano Ag de la pared de *Mycobacterium tuberculosis* técnica ELISA tiene baja sensibilidad.
- No disponibles en Uruguay.



Imagenología

- RxTx: anormal en el 46% de los casos.
- TC de cráneo: útil diagnóstico inicial de hidrocefalia presente hasta 75% casos.
- RNM de cráneo: realce meníngeo basal, hidrocefalia, hipodensidad por infartos cerebrales. Detecta hasta 30% tuberculomas.



Opinión de expertos concluye que se debe empezar el tratamiento empírico antituberculoso ante una alta sospecha aún con técnicas de PCR y cultivo negativo de LCR para BAAR.



Tratamiento

- La pronta sospecha y el inicio precoz del tratamiento son factores pronósticos y reducen las secuelas neurológicas.
- Ante un paciente con clínica y LCR compatible iniciar el tratamiento empírico.



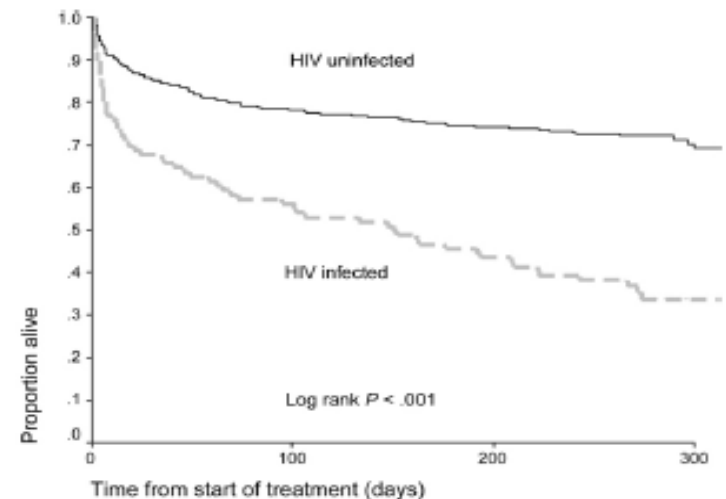
Coinfección VIH-BK

- La presentación clínica es igual a VIH (-).
- Mortalidad mayor VIH 67%.

Table 2. Clinical parameters at the start of treatment independently associated with death in patients with tuberculous meningitis.

Patient group, variable	OR (95% CI)	P
All patients (n = 528)		
HIV infection	4.24 (2.31–7.81)	<.001
Extrapulmonary/meningeal tuberculosis	2.20 (1.22–3.97)	.009
Glasgow coma score	0.81 (0.74–0.89)	<.001
CSF leukocyte count	0.998 (0.996–0.999)	.001
HIV-uninfected patients (n = 432)		
Extrapulmonary/meningeal tuberculosis	2.69 (1.48–4.90)	.001
CSF: blood glucose ratio	0.048 (0.007–0.315)	.002
Glasgow coma score	0.77 (0.70–0.83)	<.001
CSF leukocyte count	0.999 (0.997–1.00)	.031
HIV-infected patients (n = 96)		
British Medical Research Council disease severity grade III [13]	14.3 (2.13–95.9)	.006
Hematocrit level	0.83 (0.73–0.94)	.005

NOTE. CI, confidence interval; CSF, cerebrospinal fluid; OR, odds ratio.



No. at risk				
HIV uninfected	432	330	312	71
HIV infected	96	53	41	9

Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates in 96 HIV-infected and 432 HIV-uninfected patients

Tratamiento

- Diaria: a) 2 meses con 4 drogas isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. b) diaria: 7 meses isoniacida y rifampicina.
- Dexametasona 12 mg/día las 3 primeras semanas con dosis decrecientes (8,4,2 mg/día) las 3 semanas siguientes.
- Isoniacida: es bactericida con alta entrada al SNC.
- PZA: altas concentraciones LCR acorta la duración del tratamiento.



	Isoniacida	Bactericida	90-95%
	Rifampicina	Bactericida	5-25%
	Pirazinamida	Bactericida	95-100%
Primera línea	Estreptomycin	Bacteriostático	20-25%
	Etambutol	Bacteriostático	10-50%
	Ciprofloxacina	Bactericida	15-35%
	Levofloxacina	Bactericida	60-80%
	Moxifloxacina	Bactericida	70-80%
	Ethinamida	Bactericida	80-95%
Segunda línea	Cycloserina	Bacteriostático	40-70%
	Amikacina	Bactericida	10-25%
	PAS	Bacteriostático	Desconocido
	Linezolid	Bactericida	80-100%
Nuevos	Belaquidina	Bactericida	Desconocido
	Delamanid	Bactericida	Desconocido

Marx GE, Chan ED. Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberculosis Research and treatment*. 2011; (798764):9.

Corticoides

- Meta análisis Cochrane: muestra que reduce la mortalidad en inmunocompetentes, en VIH no hay suficiente evidencia para recomendar o refutar esta recomendación.
- Dexametasona 4 semanas con descenso gradual dosis.

Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD002244



TARV

- A las 8 semanas de iniciado el tratamiento anti-TBC.
- El inicio primeras 2 semanas asoció 47% SRI.
- Construir plan: con EFV o NVP o Raltegravir o MVC (en orden de preferencia)+ 2 ITRN para evitar interacciones y toxicidad.



Síndrome Inflamatorio de reconstitución inmune (SRI)

- Desorden inflamatorio con peoría paradójica del proceso infeccioso preexistente luego de iniciar TARV.
- La infección preexistente puede haber sido previamente diagnosticada y tratada o subclínica y desenmascarada.
- Se observa cuando la reconstitución inmune es muy rápida.
- Generalmente es autolimitado.
- Pueden suceder secuelas e incluso resultados fatales cuando se comprometen estructuras SNC.

- D. J Sexton Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Uptodate 2014. www.uptodate.com ©2014 UpToDate.
- A. Reyes-Corcho, Y. Bouza-Jiménez. Síndrome de reconstitución inmunológica asociado al virus de la inmunodeficiencia humana y sida. Estado del arte *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(2):110–121.



Criterios diagnósticos SIRI

- Respuesta virológica e inmunológica a TARV.
- Ausencia de infección resistente a drogas, superinfección bacteriana, alergia a drogas, no adherencia, interacción de fármacos.
- Manifestaciones clínicas de condición inflamatoria.
- Asociación temporal entre inicio TARV y clínica (media de 48 d).



Diagnóstico diferencial de SRI

- Progresión de la IO inicial (por resistencia antimicrobiana o no adherencia).
- Desarrollo de una nueva IO.
- Toxicidad por drogas.



Incidencia de SRI

- Revisión sistemática y meta-análisis de 13.000 pacientes con VIH, **13%** desarrollaron SRI. Los más frecuentes: tuberculosis, herpes, meningitis criptococcica, retinitis CMV y LMP.
- En estudio prospectivo incidencia SRI **7,6%** en una media de 33 d.



SIRI asociado a *Cryptococcus neoformans*

- SNC o pulmonar.
- Fiebre presente $\frac{3}{4}$ de los casos.
- Presentación en los 2 primeros meses de iniciado el TARV hasta 6 meses.
- Síntomas neurológicos: cefalea, náuseas, fotofobia, rigidez de nuca.
- Al momento del diagnóstico de meningitis cripto inicial por lo general líquido poco inflamatorio (GB <25).
- Durante SRI > Pr de apertura, líquido más inflamatorio, con mayor celularidad, cultivo sin desarrollo.



Tratamiento SIRI

- **Continuar TARV** a no ser que peligre la vida.
- **Corticoides:**
 - Reportes de casos y series de casos sugieren su utilidad, sobre todo en lesiones masa obstructivas.
 - Prednisona 1 mg/kg/día 10 a 14 días con descenso gradual.
 - Dexametasona 8 a 16 mg/día cada 12 hs.



Pathogen	Most common clinical manifestations	Management recommendations	Prognosis
General IRIS		Consider concurrent unmasked infection, persistent active infection, antimicrobial resistance, adverse drug reaction, and medicine nonadherence.	Generally self-limited
M. tuberculosis	Pneumonia Lymphadenitis Intracranial tuberculomas Meningitis	Consider the possibility of multidrug resistant TB. Incise and drain the initial episode of adenitis for diagnostic purposes and symptomatic relief. For moderate severity or CNS involvement, prednisone (1.0 mg/kg, up to 80mg daily) or dexamethasone 8-16 mg/day divided in twice daily doses and tapered after 1-2 months. Use as adjunct to anti-tuberculous therapy. Continue HAART•.	Generally self-limited
M. avium complex	Lymphadenitis Pneumonia	Incision and drainage or aspiration for the initial episode of adenitis. If illness is severe, adjunct corticosteroids (as above) in addition to standard anti-MAC therapy. Continue HAART.	Self-limited in the vast majority
Cryptococcus spp.	Meningoencephalitis Pneumonia Lymphadenitis	Continue antifungal therapy. Adjunct corticosteroids, if illness is severe or not self-limited. Continue HAART•.	Generally self-limited

Aprendizaje

- La Tuberculosis es una patología en aumento.
- Meningitis tuberculosa: debemos tener una alta sospecha clínica.
- Diagnóstico definitivo es dificultoso.
- Iniciar precozmente el tratamiento empírico reduce la mortalidad y secuelas neurológicas.

- Diagnostico diferencial con SIFI es dificultoso.
- Dificultad en descartar tuberculosis meníngea

