

Ateneo Neuro-infectología Meningitis Tuberculosa

Postg. Noelia Velásquez
Postg. Dr. Angel Leal
Prof. Adj. Victoria Frantchez



Caso Clínico

- SM, 72 años
- Procedente de Rio Branco, Cerro Largo. Vive con esposa.
- Secundaria completa, jubilado administrativo.

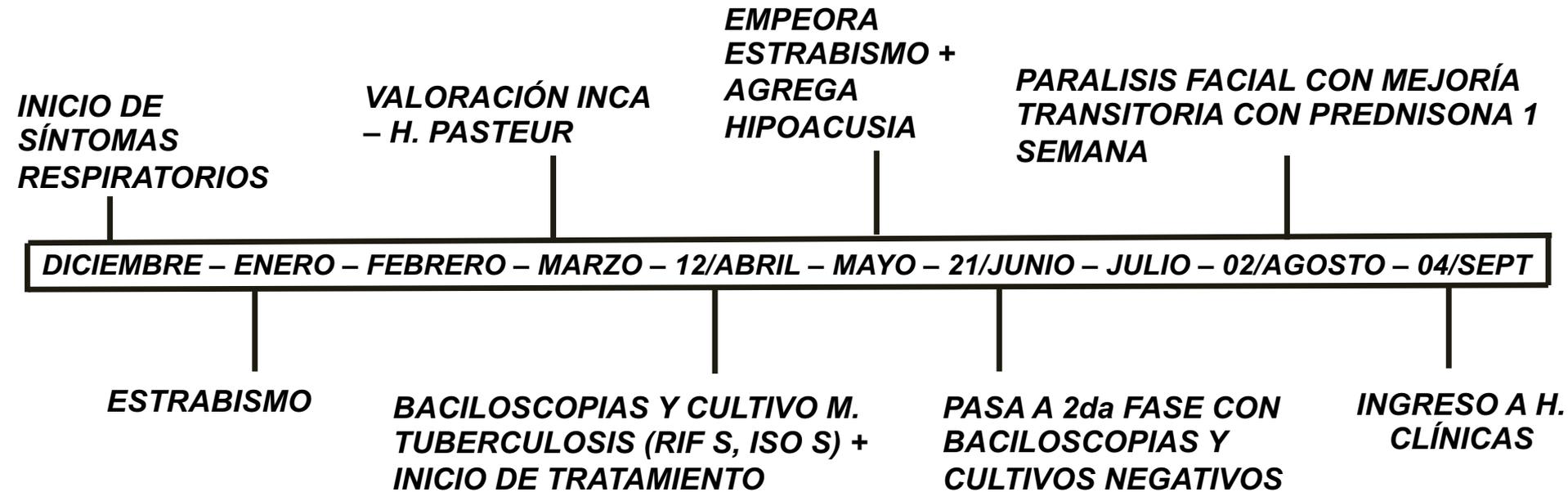
Antecedentes patológicos:

- Ex tabaquista, IPA (paquete – año) 53.
- EPOC, buena capacidad funcional.
- NEO de próstata diagnosticada hace 11 años (RT, buena evolución).
- **Cirugía ocular** izquierda último trimestre 2018 (no contamos con protocolo).
- Niega alergias. Serología VIH y VDRL no reactivas (11/09).

Antecedentes epidemiológicos: contacto frecuente con el sistema de salud (NEO prostático). No hospitalizaciones recientes. Niega contacto con sistema penitenciario o sintomáticos respiratorios.



Antecedentes de Enfermedad Actual



Motivo de Consulta – Hospital de Clínicas 04/09:

Estrabismo - desviación de la comisura labial.

Enfermedad actual:

- Estrabismo de ojo izquierdo y desviación de la comisura labial homolateral, que empeora en las últimas 3 semanas.
- Dificultad en la masticación de sólidos y alteración en la deglución de líquidos.
- Cefalea opresiva, intermitente, leve intensidad, cede con AINE.
- Adelgazamiento, 13 kilos en 6 meses con anorexia y repugnancia selectiva.
- Niega fiebre y síntomas respiratorios.



Ex. Físico de ingreso:

Lúcido, BOTE. Afebril, FC 84, FR 17. Peso: 52,7 Kg.

Piel y mucosas hidratada y normo coloreada.

PP: MAV disminuido globalmente sin estertores.

Abdomen: blando, no doloroso, sin visceromegalias.

LG: sin adenopatías.

Resto: s/p

TU y TD normal.

Neurológico:

ECG: 15. **PC:** II AV, OD: conservada, OI visión cuenta dedos. Campo visual sin alteraciones.

MOE: Estrabismo convergente de ojo izquierdo.

MOI: Pupila discórica izquierda. Reactiva a la luz.

V: Hipoestesia en hemicara izquierda. Reflejo corneal ausente a izquierda. Maseterino presente.

VII: Desviación de comisura labial a derecha y lagofthalmos de OI. Reflejo naso palpebral y supraciliares ausentes a izquierda.

SM: Sin rigidez de nuca.

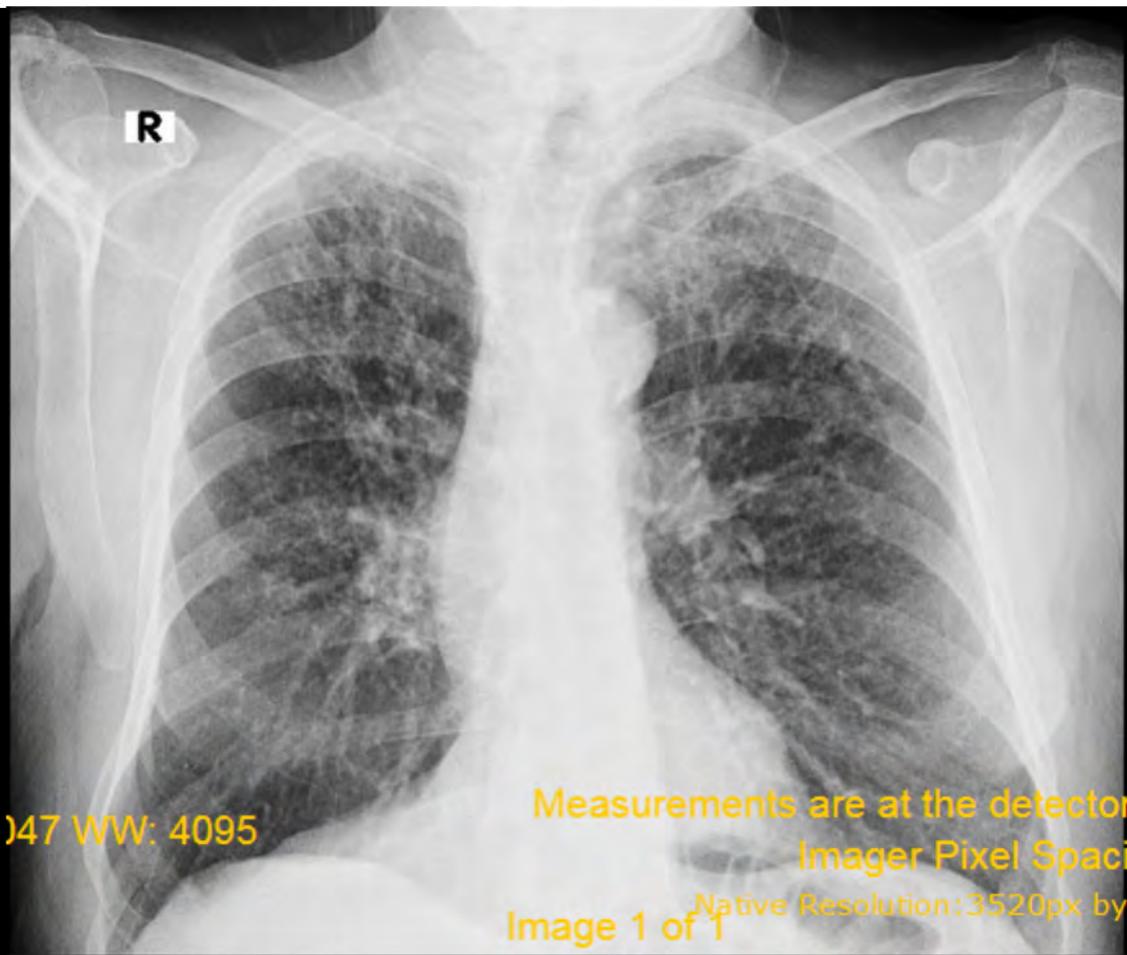
Tono, reflejos, fuerza muscular y sensibilidad en resto del cuerpo sin alteraciones.



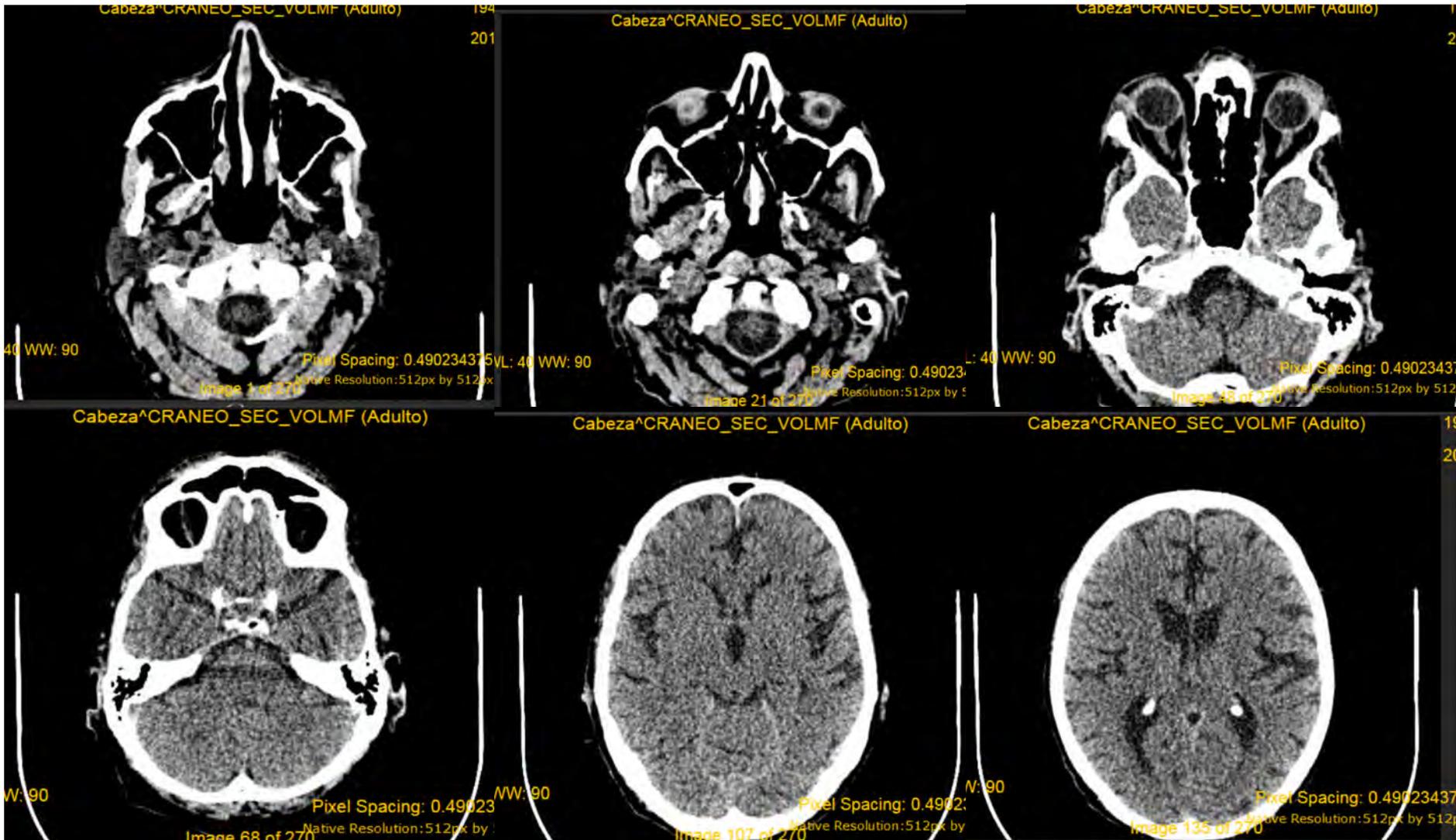
Paraclínica de ingreso 04/9.

Anemia leve (11,3g/dl) normo, normo, resto normal. Fx renal, hepatograma, ionograma s/p.

Radiografía de Tórax 5/9:



TC cráneo 5/9:



Informe: Sin alteraciones del parénquima encefálico. No hay colecciones ni procesos expansivos. Sistema ventricular y espacio subaracnoideo de aspecto normal.

Valoración por neurología 25/9, planteos:

- Compromiso de **pares craneales V, VI, VII, VIII.**
- Antecedente de ***tuberculosis pulmonar*** , en **2^{da} fase de tto.**
- Neo de próstata sin enfermedad activa.



MONONEUROPATÍA CRANEAL MULTIPLE

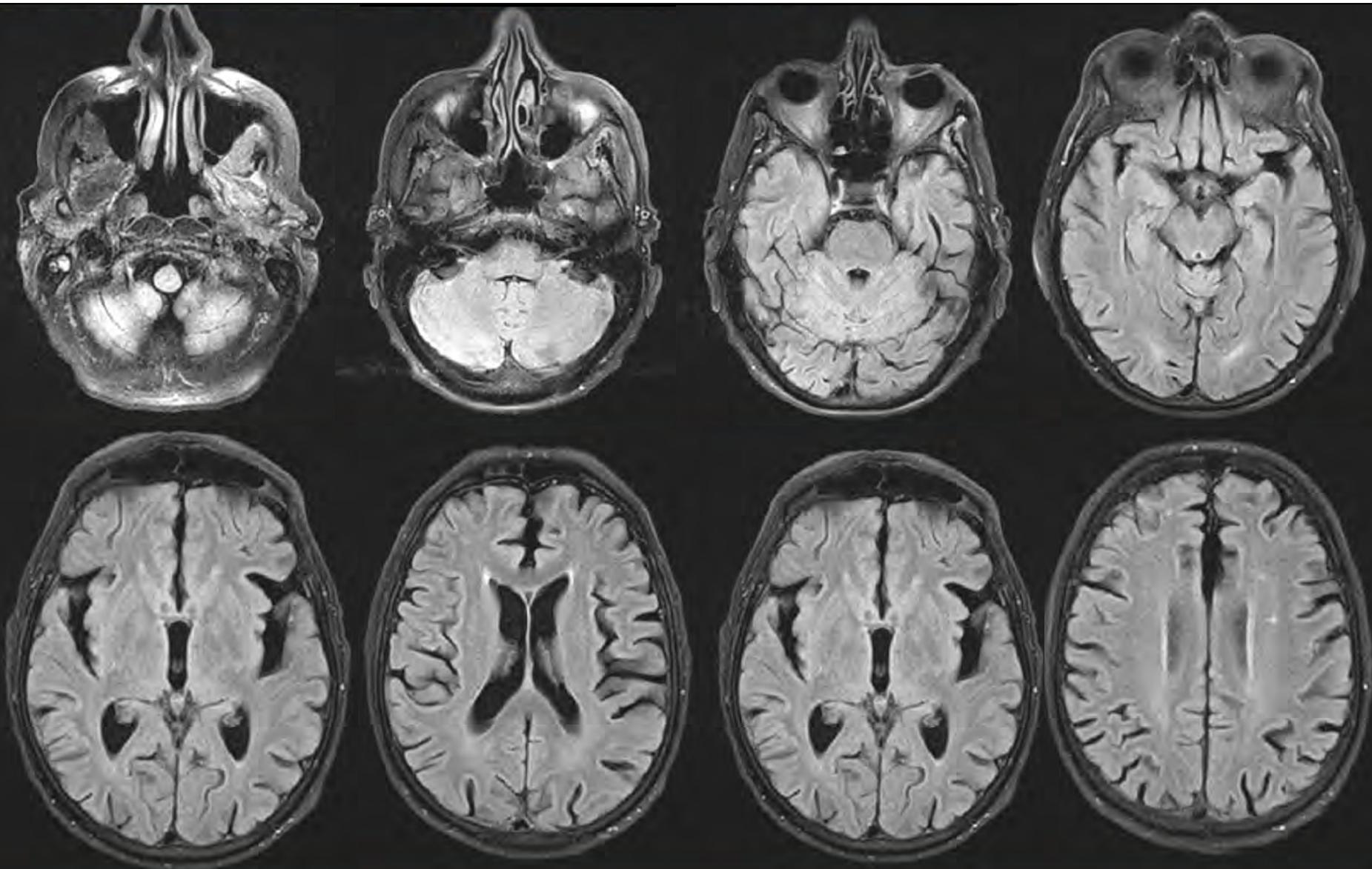
Etiologías:

- ***Tuberculosa.***
- Tumoral.
- Sarcoidosis.

Conducta:

- Estudio del LCR, RNM.
- Prednisona 60 mg/día.

RMN cráneo 5/9:



RMN cráneo, informe 5/9:

1. Escasos focos hiperintensos en FLAIR en sustancia blanca subcortical frontal izquierda en probable relación con microangiopatía crónica. Hemisferios cerebrales con buena diferenciación, no se observa realce patológico intracraneal.
2. Reinforme en H. de Clínicas: Realce leptomeningeo con captación de contraste en los pares VI (abducens), VII (facial), IX (glossofaríngeo) y XI (accesorio espinal).



Punción Lumbar 30/9

<i>Aspecto</i>	Limpido, incoloro, sin coágulos.
<i>Glucosa</i>	0,34 gr/l.
<i>Proteínas</i>	3,21 gr/l.
<i>Glóbulos blancos</i>	32 (80% mononucleares, 20% polimorfonucleares)
<i>Glóbulos rojos</i>	110
<i>Bacteriológico</i>	Sin desarrollo
<i>Gxpert</i>	Negativo
<i>ADA</i>	Muestra escasa
<i>Cultivo BK</i>	Negativo
<i>Inmunofenotipo</i>	LCR sin evidencia de infiltración por LNH.



10/9 TC tórax: escasas áreas de enfisema centrolobulillar y paraseptal a predominio de lóbulos superiores. Múltiples nódulos que configuran patrón en árbol en brote que en algunos sectores tienden a la consolidación. No se observan adenomegalias mediastinales e hilares.



Evolución intrahospitalaria:

- Se discute en round de **Enfermedades Infecciosas** 10/10 planteándose:

***Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar y meníngeo.
Respuesta paradójica secundaria a tratamiento antituberculoso.***

- ¿Progresión neurológica por infradiagnóstico inicial y falta de tratamiento corticoideo?
- ¿Mala respuesta al tratamiento?

Se propone:

1. Continuar segunda fase de tratamiento antituberculoso diaria.
2. Indicar moxifloxacino 400 mg cada 12 horas.
3. Cambiar corticoide de prednisona a dexametasona.



Evolución intrahospitalaria (13/11): 1 mes de RIF, INH, MOX + dexametasona.

- Condiciones clínicas estables. Funciones cognitivas conservadas.
- Pares craneales:

II	OD: ocluido con parche. OI: visión luz ojo izquierdo. Cursando lesión corneal, no se logra fondo de ojo.
III, IV, VI	OI: cursando ulcera de cornea. MOE: No ptosis, estrabismo convergente, no nistagmo espontáneo, no desviación cefálica, no logra abducción. Motilidad ocular intrínseca: A izquierda no se logra ver pupila en forma completa. Sin respuesta.
V	No fasciculaciones, amiotrofia de maseteros, paresia no logra cierre mandibular, maseterino débil. A izquierda no se puede buscar reflejo corneano por clips en párpados. Sensibilidad normal.
VII	Diplejía facial, reflejos supraciliar y nasopalpebral izquierdo abolidos.
VIII	No hipoacusia (con voz cuchicheada)
IX	Disfagia
X	Asimetría de velos, Hemivelo derecho descendido, úvula desviada a derecha
XI	Normal
XII	Disartria.

Sector meníngeo: sin rigidez de nuca. Signo de Brudzinski - Kernig negativos.

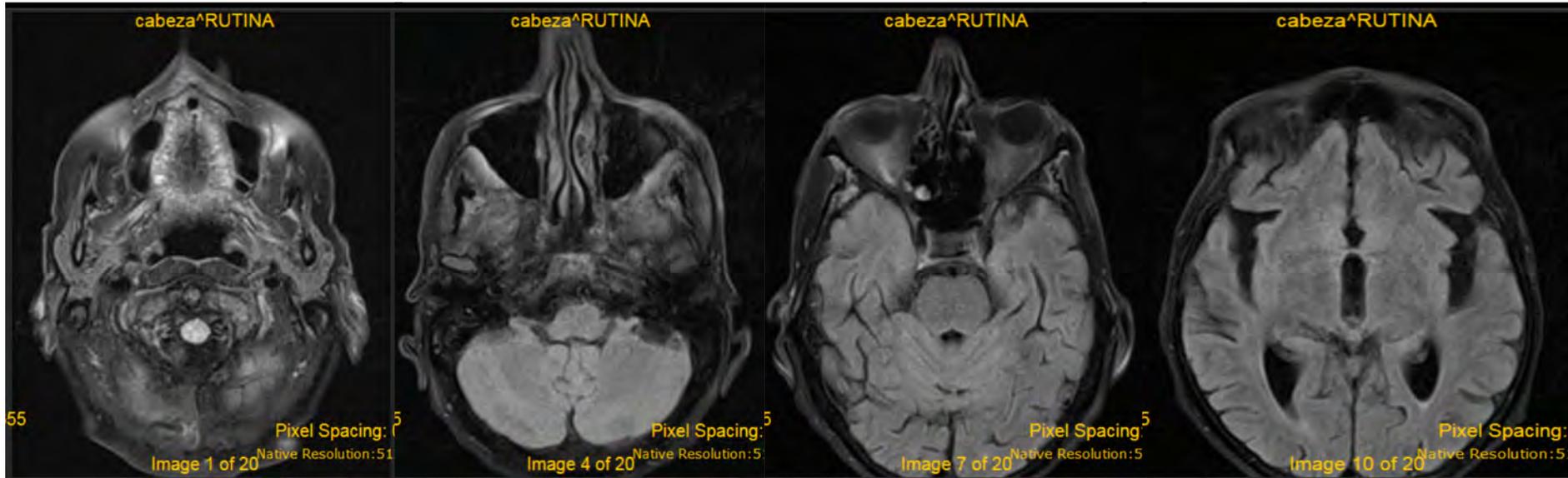
Sector espinal: Se destaca, cutáneo plantar: Signo de Babinski bilateral.



LCR	30/9	13/11
<i>Aspecto</i>	Límpido, incoloro, sin coágulos.	Límpido, incoloro.
<i>Glucosa</i>	0,34 gr/l.	0,71 gr/l.
<i>Proteínas</i>	3,21 gr/l.	1,34 gr/l.
<i>Glóbulos blancos</i>	32 (80% mononucleares, 20% polimorfonucleares)	10 (100% mononucleares)
<i>Glóbulos rojos</i>	110	24
<i>Gxpert</i>	Negativo	<i>Negativo</i>
<i>ADA</i>	Muestra escasa	3
<i>Cultivo BK</i>	Negativo	<i>Pendiente</i>



13/11 RM cráneo.



Informe:

- Hemisferios cerebrales de aspecto anatómico habitual.
- Región ganglio basal normal, sin lesiones focales ni otras alteraciones.
- No hay áreas de restricción en las imágenes de difusión (isquemia y/o edema).
- No hay evidencia de lesiones expansivas ni colecciones líquidas extraaxiales.
- Estructuras vasculares comprendidas normales.
- Charnela cráneo raquídea de anatomía y relaciones normales.

Evolución intrahospitalaria:

- Dexametasona 24 mg/día hasta cumplir 6 semanas y luego considerar descenso según parámetros clínicos.
- Continuar INH 300 mg/día, RIF 300 mg/día y Moxifloxacino 400 mg cada 12 horas por 1 año partiendo del 10/10.

Actualmente:

- 28/11: regular evolución clínica, estabilidad en compromiso de pares craneanos, sin fiebre, sin síntomas respiratorios.
- Pendiente TAC de tórax de control.

En suma:

- ***Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar y meníngeo.***
- ***Respuesta paradójica secundaria a tratamiento antituberculoso.***
Progresión neurológica por infradiagnóstico inicial y falta de tratamiento corticoideo.



Revisión: Meningitis Tuberculosa



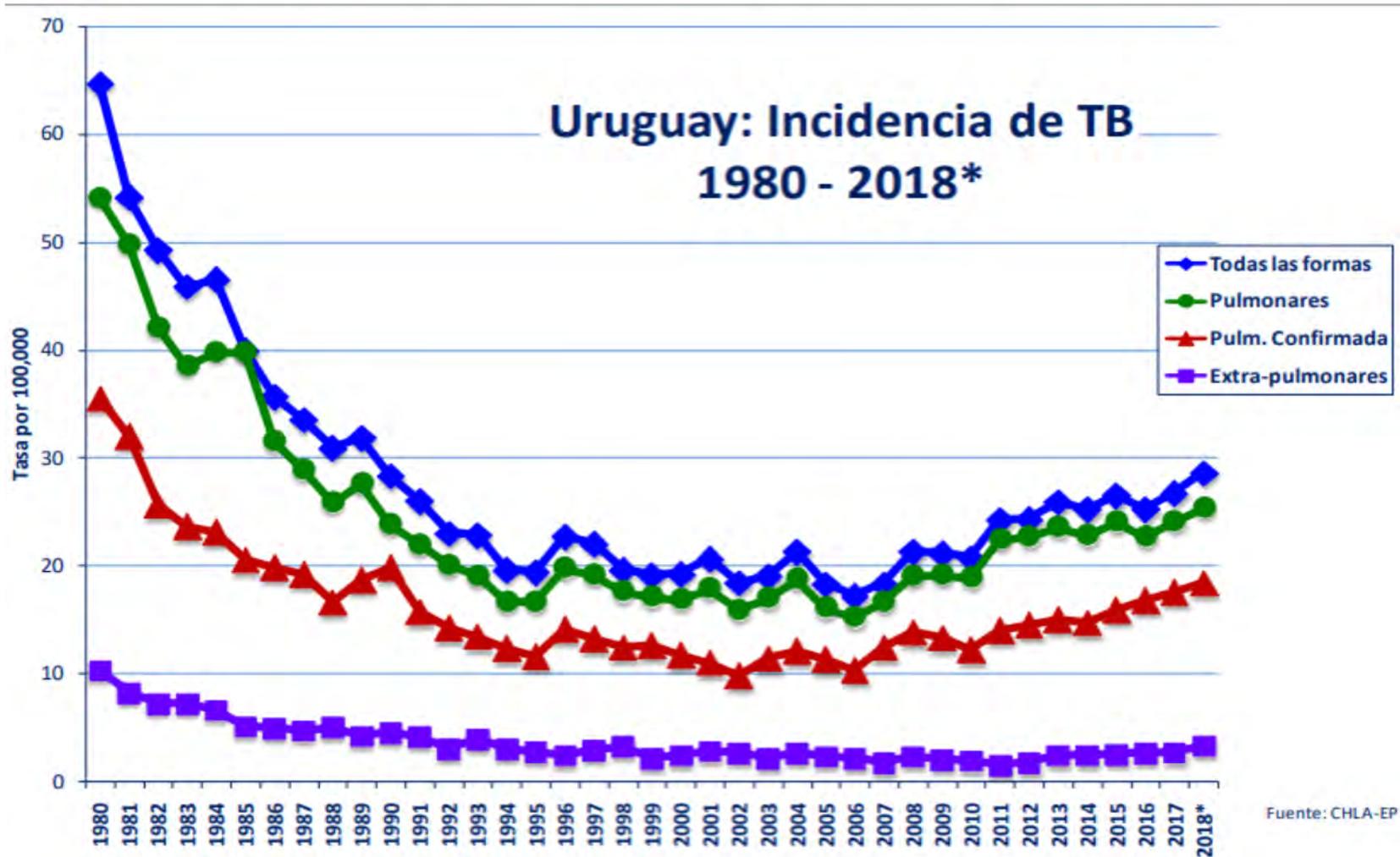
Tuberculosis

- 9ª causa de muerte y 1ª causa de muerte por un agente infeccioso.
- Aproximadamente 1/3 de la población mundial está infectada por el bacilo de la TBC.
- 10.4 millones de casos a nivel mundial: 90% son adultos, 10% VIH+
- Aproximadamente el 1 % de los casos de TBC se complica por enfermedades neurológicas:
 - **Meningitis tuberculosa.**
 - Tuberculoma.
 - Afectación tuberculosa de la médula espinal con mielopatía (enfermedad de Pott).
- 70.000 enfermos de TBC en todo el mundo contraen meningitis BK.



Situación actual: Tuberculosis en Uruguay

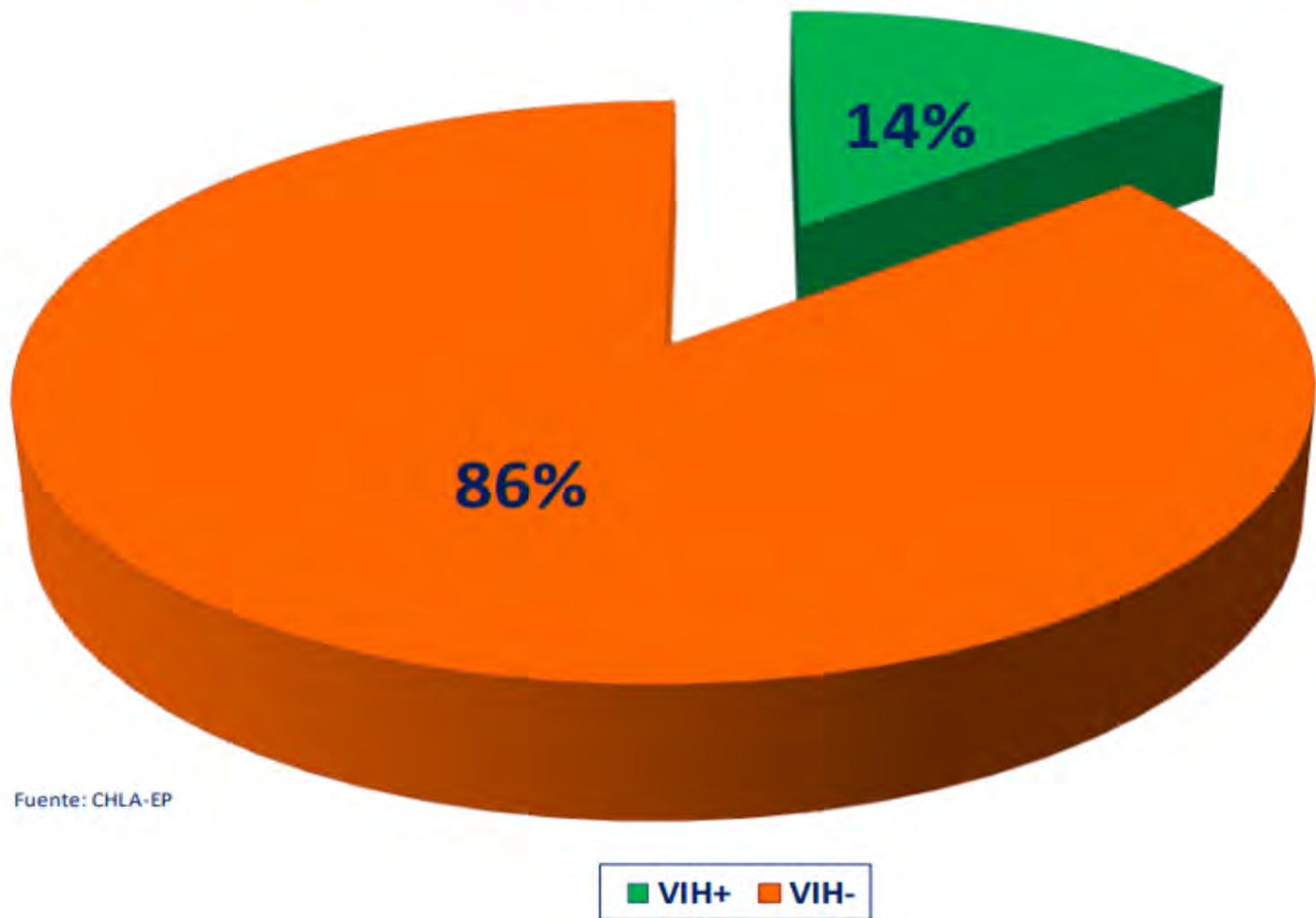
FIGURA 1: Uruguay: Incidencia de TB. Período 1980-2018



Fuente: CHLA-EP



Uruguay: Incidencia TB 2017* según condición VIH



Fuente: CHLA-EP



Meningitis Tuberculosa

- Ésta es la manifestación más frecuente de TB del SNC
- Forma grave de presentación de TB
- Demora diagnóstica y terapéutica
- Alta morbimortalidad, pese a tratamiento.

Patogenia

- **Suele presentar 2 fases:**

Primera: Los bacilos tuberculosos se diseminan por vía hematógica desde los pulmones u otros órganos y forman tubérculos (focos de Rich) en el parénquima cerebral.

- **Factores de riesgo:** Alcoholismo, ICC, DM mal controlada, EPOC o estados de inmunodepresión.

Segunda: Los focos tuberculosos se rompen en el espacio subaracnoideo o ventricular.

- La meningitis puede aparecer también en el curso de la TBC miliar o de una infección parameningea.
- El exudado inflamatorio se extiende a lo largo del espacio subaracnoideo y de los vasos de la piamadre hasta el cerebro.



Manifestaciones clínicas

Curso subagudo: Fiebre, cefalea que aumenta intensidad, náuseas y vómitos intermitentes. En la evolución agrega rigidez de nuca, alteraciones del estado mental y PC (II, III, VI, VII y VIII).

Otras presentaciones: alteraciones cognitivas o del comportamiento sin signos meníngeos, encefalopatía, crisis epilépticas, neuropatías aisladas de los pares craneales, accidente vascular cerebral, aumento de la PIC y meningitis serosa o no infecciosa recidivante.

Se observan: Signos meníngeos (70%) de los pacientes, **parálisis de los pares craneales** (25%) y déficits neurológicos focales (16%).



Los nervios craneales pueden ser afectados por atrapamiento de exudado de bacilos en el tronco nervioso o por incremento de la PIC.

La afectación de pares bajos es inusual en la meningitis BK.



Factors Determining the Clinical Spectrum, Course and Response to Treatment, and Complications in Seronegative Patients with Central Nervous System Tuberculosis

Sadanandavalli Retnaswami Chandra, Sikandar Advani, Ravi Kumar¹, Chandrajith Prasad², Anupama R. Pai¹

Departments of Neurology,
¹Neuromicrobiology, and
²Neuroradiology, National
Institute of Mental Health and
Neurosciences, Bengaluru,
Karnataka, India

ABSTRACT

Introduction: Tuberculous meningitis remains a major health issue in the community affecting young adults of both genders predominantly from rural background. In India, the disease continues to kill 2 people every 3 min or nearly 1000 daily, according to the Tuberculosis Control Society India. Tuberculosis (TB) of central nervous system (CNS) is the most devastating form of TB. As this disease is associated with very high prevalence in young adults and will ultimately contribute to great workforce loss, we decided to assess the factors deciding the disease and its course in our patients. **Patients and Methods:** Seronegative patients with probable CNS TB and attending our outpatient department were included and followed up for 2 years. **Results:** Low body mass index, low proteins, albumin, and low CD3 and CD4, pulmonary TB appears to be a common denominator in a vast majority of these patients. Delay in diagnosis and hyponatremia contributes to morbidity. The location of exudates causes morbidity when they are seen in optochiasmatal region. Bacille Calmette–Guerin (BCG) vaccination status in the community appears to be very small. **Conclusion:** CNS TB causes considerable morbidity and mortality in rural young adults resulting in severe manpower loss. Awareness into the possible role of BCG in reducing the complications of TB, role of nutrition and immunity even in seronegative patients and high-degree suspicion in medical professionals can bring down the burden of this deadly disease in the society.

KEYWORDS: *Bacille Calmette–Guerin, CD3 and CD4, central nervous system tuberculosis, onset to treatment, seronegative patients*

nerve granuloma, and ethambutol toxicity. The 2nd, 3rd, 4th, and 6th cranial nerves were the cranial nerves involved in our study in that order of preference. We found 7 out of 8 people visual symptoms having optico-chiasmatal arachnoiditis by MRI. Diabetes, family contact with TB and alcohol did not contribute to the cases in a major way. Some studies report 6th nerve as most commonly involved.^[18] Culture positive





Original article

Incidence, predictors and prognostic value of cranial nerve involvement in patients with tuberculous meningitis: A retrospective evaluation

Pawan Sharma, Ravindra Kumar Garg*, Rajesh Verma, Maneesh Kumar Singh, Rakesh Shukla

Department of Neurology, Chhatrapati Shahuji Maharaj Medical University, Uttar Pradesh, Lucknow, India

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 November 2010
Received in revised form 30 December 2010
Accepted 12 January 2011
Available online 15 February 2011

Keywords:

Cranial neuropathy
Extrapulmonary tuberculosis
Tuberculosis
Dexamethasone
Mycobacterium tuberculosis

ABSTRACT

Background: Cranial nerve involvement is commonly observed in patients with tuberculous meningitis. The present study evaluated the incidence, predictors and prognostic significance of cranial nerve involvement in tuberculous meningitis.

Materials and method: One hundred-fifty-eight adult patients with tuberculous meningitis were retrospectively evaluated and followed up for 9 months. A detailed clinical evaluation and cranial magnetic resonance imaging were done in every patient.

Result: At inclusion, 60 (38%) patients had cranial neuropathy. Sixteen patients were having involvement of two or more cranial nerves. Abducent nerve was the most frequently (32.3%) affected cranial nerve. Predictors of cranial nerve involvement were age >25 years, history of vomiting, altered sensorium, hemiparesis, diplopia, papilledema, signs of meningeal irritation, severe functional disability, cerebrospinal fluid protein >2.5 g/L and cerebrospinal fluid cell count >100/mm³. The presence of optochiasmatic arachnoiditis and hydrocephalus was also a significant predictor of cranial neuropathy. Presence of cranial neuropathy was significantly associated with poor outcome.

Conclusion: Cranial nerve involvement occurred in more than one third of patients with tuberculous meningitis. The presence of cranial neuropathy was associated with poor outcome.

© 2011 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

10. Incidence of cranial nerve involvement

At inclusion, 60 (38%) patients were having cranial nerve involvement. Sixteen (10.12%) patients were having involvement of two or more cranial nerves (Table 2). Abducent nerve (sixth nerve) was most frequently involved cranial nerve, found in 51 (32.3%) patients. Isolated sixth nerve (unilateral and bilateral) involvement was present in 37 (23.4%). Bilateral sixth nerve involvement (with or without other cranial nerve involvement) was seen in 25 patients.

Facial nerve involvement was present in 20 patients, 15 patients were having supranuclear facial involvement associated with ipsilateral hemiparesis. We did not include these patients for final assessment and rest of five patients had infranuclear facial palsy. Isolated infranuclear facial palsy was seen in 1 patient. The optic nerve was involved in 9 (5.6%) patients and 5 patients were having bilateral involvement. Isolated optic nerve involvement was present in 4 patients. Third nerve was affected in 8 (5%) patients. Unilateral third nerve was affected in 2 patients while equal number of patients was having bilateral involvement.

Sixteen patients were having involvement of two or more cranial nerves (Fig. 2). The ninth and tenth nerves were affected in 4 patients, only one was having isolated involvement these two nerves. One patient was presented with involvement of bilateral 6, 9, 10, 11 and 12 cranial nerves. Two patients were also having 11th nerve involvement along with 9th and 10th nerve. None of our patients were having 1st, 4th, 5th or 8th nerve involvements.

Table 4
Univariate analysis showing predictors of cranial nerve involvement in definite, probable and possible TBM patients.

Parameter	Definitive TBM			Probable TBM			Possible TBM		
	Relative risk	95% CI	P	Relative risk	95% CI	P	Relative risk	95% CI	P
Age > 25 years	0.333	0.123–0.923	0.018	0.592	0.156–2.250	0.672	0.739	0.475–1.151	0.186
Altered sensorium	1.133	0.457–2.814	0.786	1.905	0.503–7.217	0.335	2.340	1.288–4.253	0.001
Vomiting	2.800	0.722–10.864	0.163	4.038	0.913–17.862	0.079	1.019	0.632–1.643	0.939
Hemiparesis	0.460	0.63–2.629	0.401	No hemiparetic in cranial nerve group			0.429	0.155–1.188	0.067
Diplopia	3.375	1.626–7.006	0.008	8.125	1.933–34.144	0.004	0.948	0.523–1.718	0.858
Meningeal sign	1.538	0.512–4.620	0.498	1.974	0.443–8.879	0.426	1.833	0.904–3.720	0.53
Papilledema	2.160	0.960–4.864	0.086	16.667	2.312–120.128	0.001	1.388	0.894–2.155	0.168
Culture positive (AFB)	1.051	0.199–5.541	0.953	No patient has positive culture			No patient has positive culture		
MRS > 2	1.711	0.565–5.181	0.489	1.548	0.350–6.845	0.682	1.958–	0.959–3.994	0.031
Hydrocephalus (MRI)	1.800	0.754–4.298	0.222	1.905	0.503–7.217	0.335	1.754	1.135–2.711	0.013
Optochiasmatic arachnoiditis	1.056	0.310–3.592	0.932	2.320	0.609–8.836	0.245	1.160	0.616–2.814	0.734
CSF protein > 2.5 g/l	0.567	0.151–2.122	0.462	2.438	0.685–8.680	0.176	1.592	1.035–2.448	0.041
CSF cell count > 100	3.480	1.418–8.543	0.004	0.750	0.197–2.287	0.671	1.190	0.739–1.919	0.465

AFB = acid-fast bacillus; CSF = cerebrospinal fluid; TBM = tuberculous meningitis; MRS = modified Rankin scale; MRI = magnetic resonance imaging. P values in bold indicate significant parameters on univariate analysis.

In patients of definite tuberculous meningitis age >25 years ($P=0.018$), history of diplopia ($P=0.008$) and cerebrospinal fluid cell count $>100/\text{mm}^3$ ($P=0.004$) were associated with the cranial nerve involvement. In patients with probable tuberculous meningitis diplopia ($P=0.004$) and papilledema ($P=0.001$) were significantly associated with the cranial nerve involvement. Altered sensorium ($P=0.001$), severe functional disability at presentation (MRS > 2, $P=0.031$), hydrocephalus ($P=0.013$) and cerebrospinal fluid protein $>2.5 \text{ g/l}$ ($P=0.041$) were significantly associated with the cranial nerve involvement in possible tuberculous meningitis (Table 4).

Paraclínica

Table 2 The abnormalities seen in the cerebrospinal fluid in patients with meningitis

Parameter	Normal	Acute bacterial	Viral	Tubercular
Opening pressure	<20 cm H ₂ O	Increased	Normal/increased	Increased
Appearance	Clear	Cloudy, turbid, purulent	Clear	Clear/cloudy/yellow
Cells/mm ³	<5/mm ³	High—very high 1000–50 000	Normal—high	Increased 5–500
Cell differential	0 polymorphs	Neutrophils	Lymphocytes	Lymphocytes
Protein	<0.5 g/L	High>1 g/L	Normal—high 0.5–1 g/L	High—very high >1 g/L

4

Dunphy L, et al. *BMJ Case Rep* 2016. doi:10.1136/bcr-2015-213916

- En las primeras fases de la enfermedad puede observarse una respuesta polimorfonuclear o eosinofílica en el LCR.
- Proteínas >500 mg/dL pueden generar obstrucción con bloqueo del flujo subaracnoideo provocando hidrocefalia.
- Disminución de la glucosa (< 40 mg/dl).
- Identificación de bacilos en el directo o en el cultivo.
- Cultivo del LCR es positivo en el 45-70% de los pacientes (6 – 8 semanas)
- **Por ello y dado que un resultado negativo no excluye: se hace diagnóstico de presunción.**



Paraclínica

ADA (deaminasa de adenosina)

- Enzima del metabolismo de las purinas asociada con proliferación y diferenciación linfocitaria. Producida por corteza cerebral y tejido linfoide.
- **Niveles elevados:** reflejan daño inespecífico del SNC y un aumento de la permeabilidad de la BHE, está correlacionado con el nivel de proteínas.
- No disponible en todo el mundo. Los ensayos de ADA se usan para distinguir entre meningitis Bk de otras causas de meningitis.
- **Valores >8 U/L** mejoran el diagnóstico de MTB (S <59% y E> 96%), pero deben descartarse otros patógenos (bacterianos, hongos).
- En países de baja y mediana incidencia, como el nuestro, el rendimiento diagnóstico desciende a 60-70% por aumento de los falsos positivos.
- Un ADA negativa prácticamente descarta la etiología tuberculosa.



Paraclínica

GeneXpert/MTB/RIF.

Permite la detección simultánea de *M. tuberculosis* y de resistencia a la Rifampicina.

Ventajas :

1. Rapidez en obtener resultados (2 horas).
2. Sensibilidad: 60% en y alta especificidad: 94-99%.
3. Aumenta el rendimiento diagnóstico para diagnóstico de resistencia a RIF.
4. No requiere laboratorios de biología molecular.

Desventajas:

1. Imposibilidad de detectar micobacterias no tuberculosas.
2. No tiene utilidad para el seguimiento del tratamiento (no puede discriminar ADN de bacterias viables de no viables).
3. Mayor costo que baciloscopías.
4. Sensibilidad directamente relacionada al volumen de la muestra. **Xpert MTB/Rif negativo no excluye el diagnóstico.**



Paraclínica

La OMS ha realizado recomendaciones para el uso de GenXpert con el objetivo de extender su utilización principalmente en países con alta carga de TB, en particular de TB-multidrogorresistente (TB MDR) y en personas con VIH.

En nuestro país, de acuerdo a la situación epidemiológica de la enfermedad y a la accesibilidad económica actual a la técnica, se recomienda solicitar GenXpert en las siguientes situaciones:

- Personas VIH positivas.
- Niños.
- Alta sospecha de TB con baciloscopía negativa y/o LBA negativo, principalmente si existen elementos clínicos de gravedad.
- Sospecha de TB resistente a Rifampicina (RR) o MDR: contactos de pacientes RR o MDR; TB en personas procedentes de países con alta tasa de MDR.
- Casos de TB que cumplan con criterios de fracaso de tratamiento.
- **TB meníngea.**



Neuroimagen

- ❑ **Triada:** realce meníngeo basilar, hidrocefalia, infarto de parénquima cerebral supratentorial y tronco.
- ❑ **Son sugestivos de meningitis tuberculosa:** Exudados meníngeos basales y en la cisura lateral del cerebro visualizados y el realce con hidrocefalia.

Biopsia

Considerarla en pacientes con cultivos negativos, con lesiones solitarias que realzan o en meningitis crónica. Si bien la S es desconocida, el uso de Ziehl-Neelsen, cultivo, PCR, podría aumentar el rendimiento diagnóstico.

*El proceso diagnóstico debe incluir la exploración física para descartar linfadenopatías y hepatoesplenomegalia, examen de la retina para descartar la presencia de tubérculos en la coroides, Rx. tórax para descartar enfermedad tuberculosa activa en los pulmones, prueba de la tuberculina.



Preguntas respecto a caso clínico

- ¿ En qué pacientes sospechar Meningitis BK?
- ¿Existen diferencias de presentación clínica, curso de la enfermedad en los pacientes con meningitis BK inmunocompetentes?
- ¿Cuál es el abordaje terapéutico de la meningitis BK? ¿Cambia en inmunocompetentes/inmunodeprimidos?
- ¿Cuándo se indican corticoides? ¿Cuáles? ¿Qué beneficios aportan?
- ¿Cuáles son los principales diferenciales a tener en cuenta?
- ¿Qué criterio de respuesta terapéutica se utiliza? ¿además del clínico?
- ¿Qué pronóstico tienen estos pacientes?



¿En qué pacientes sospechar Meningitis BK ?

Cuando la meningitis “bacteriana” no responde al tratamiento farmacológico antibacteriano convencional.

Factores de riesgo:

- Malnutrición
- Alcoholismo
- Malignidad concomitante
- Medicación inmunosupresora
- VIH
- Sarampión reciente o en la infancia



¿Existen diferencias de presentación clínica en los pacientes con MTB según su estado inmunitario?



Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

Publication dates
5 years
10 years
Custom range...

Species
Humans
Other Animals

Clear all

Show additional filters

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20

Send to Filters: Manage Filters

Sort by:
Best match Most recent

Best matches for tuberculous meningitis and immunocompetent:
[HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment.](#)
Bowen LN et al. Nat Rev Neurol. (2016)
[Tuberculous Meningitis in an Immunocompetent Host: A Case Report.](#)
Khanna SR et al. Am J Case Rep. (2016)
[Tuberculous meningitis in an immunocompetent male complicated by hydrocephalus.](#)
Dunphy L et al. BMJ Case Rep. (2016)

Switch to our new best match sort order

Titles with your search terms
[Tuberculous meningitis in an immunocompetent ac [Rev Neurol (Paris). 1999]
Tuberculous meningitis in immunocompetent adults: two cases v [Clin Neurol Neurosurg. 1996]
See more...

Search results

Items: 1 to 20 of 64

Page 1 of 4 Next > Last >>

Find related data
Database: Select

- [Coexisting Spinal Intramedullary and Intracranial Tuberculomas in an Immunocompetent Child.](#)
1. Ghane VR, Shanbag P, Meshram A.
J Pediatr Neurosci. 2019 Jul-Sep;14(3):143-147. doi: 10.4103/jpn.JPN_12_19. Epub 2019 Sep 27.
PMID: 31649775 Free PMC Article
[Similar articles](#)
- [Early Mortality among Immunocompetent Patients of Tuberculous Meningitis: A Prospective Study.](#)
2. Jaipurkar RS, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, Verma R, Sharma PK, Pandey S, Uniyal R.
Am J Trop Med Hyg. 2019 Aug;101(2):357-361. doi: 10.4269/ajtmh.19-0098.
PMID: 31237232
[Similar articles](#)
- [Juvenile-Onset Immunodeficiency Secondary to Anti-Interferon-Gamma Autoantibodies.](#)
3. Liew WK, Thoon KC, Chong CY, Tan NWH, Cheng DT, Chan BSW, Ng MSY, Das L, Arkachaisri T, Huang CH, Kuan JL, Chai LYA, Koh MJA.
J Clin Immunol. 2019 Jul;39(5):512-518. doi: 10.1007/s10875-019-00652-1. Epub 2019 Jun 8.
PMID: 31177358
[Similar articles](#)
- [Computed tomography thorax abnormalities in immunocompetent patients with tuberculous meningitis: An observational study.](#)
4.

Search details
("tuberculosis, meningeal"[MeSH Terms] OR ("tuberculosis"[All Fields] AND "meningeal"[All Fields]) OR "meningeal tuberculosis"[All Fields] OR ("tuberculous"[All
Search See more...

Recent Activity
Turn Off Clear
tuberculous meningitis and immunocompetent (64) PubMed
tuberculous meningitis in immunocompetent (64) PubMed
A Rare Presentation of Invasive Tuberculosis of the Central Nervous System in an... PubMed



Received: 2016.07.26
Accepted: 2016.09.21
Published: 2016.12.23

Tuberculous Meningitis in an Immunocompetent Host: A Case Report

Authors' Contribution:

Study Design: A
Data Collection: B
Statistical Analysis: C
Data Interpretation: D
Manuscript Preparation: E
Literature Search: F
Funds Collection: G

EF 1 Suchin R. Khanna
E 2 Stephen M. Kralovic
E 1 Rajan Prakash

1 Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, OH, U.S.A.
2 Department of Infectious Diseases, University of Cincinnati Medical Center, Medical Epidemiologist, National Infectious Diseases Program, Cincinnati Veterans Affairs Medical Center, Cincinnati, OH, U.S.A.

This case is a rare situation where tuberculous meningitis was diagnosed in an immunocompetent host in the United States. Though there have been a few case reports and articles discussing tuberculous meningitis in the immunocompetent host in developing nations where the disease is endemic [17–20], it is very rare to find such reports in the United States. [21]. The same can be said about other forms of extrapulmonary TB. Though there are reports of breast TB [22], colonic TB [23], skeletal TB [24], and other forms of extrapulmonary TB in endemic countries, finding such reports in non-endemic countries is very rare. This suggests that contracting extrapulmonary TB increases in frequency in immunocompetent hosts that have been exposed to endemic areas (either immigrating from or traveling to these areas), but is still rare as compared to extrapulmonary TB in immunocompromised individuals. Pulmonary TB, on the other hand, is found commonly in both immunocompetent and immunocompromised individuals.

This case questions the conventional view that tuberculous meningitis happens in only immunocompromised individuals. Further research should be done to investigate in more detail this subset population (immunocompetent individuals) that develop tuberculous meningitis and in fact other forms of extrapulmonary TB to better understand the pathophysiology of these diseases in the immunocompetent host, as currently such knowledge is lacking

Conclusions

Given the rarity of tuberculous meningitis in immunocompetent patients in the United States this case emphasizes the importance of maintaining a strong clinical suspicion of the diagnosis in patients with risk factors and an indolent course of disease presentation even if they are immunocompetent and live in geographic areas with low disease prevalence. The importance of early diagnosis and treatment of patients with tuberculous meningitis in improving outcomes is well known. Untreated tuberculous meningitis is associated with a high frequency of neurologic sequelae and mortality if not treated promptly [25].



¿Cuál es el abordaje terapéutico de la meningitis BK?

¿Cambia en inmunocompetentes/ inmunodeprimidos/en caso de resistencia farmacológica?

¿Cuando se indican corticoides? ¿Cuáles? ¿Qué beneficios aportan?



Tratamiento

Misma combinación de la medicación que para la TB pulmonar:

1ra fase - 2 meses: rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol,

2da fase - 10 meses de rifampicina e isoniazida.

Isoniazida y pirazinamida tienen la mejor penetración en el espacio subaracnoideo.

Tuberculosis del sistema nervioso central (SNC).

En la Meningitis Tuberculosa la composición del régimen no difiere del indicado en la TB pulmonar. En relación a la duración del tratamiento si bien no hay evidencias concluyentes sobre la duración del mismo, actualmente existen varias guías y recomendaciones de expertos que proponen prolongar la 2º Fase a 10 meses en forma diaria: **2HRZE/10HR**. La adición de corticoides ha demostrado reducir significativamente la mortalidad. Se utiliza: Dexametasona: 12 mg/día en las primeras 4 semanas con reducción progresiva en las siguientes 3- 4 semanas.



Tratamiento corticoideo

2017: La OMS recomendó la terapia corticoidea adyuvante inicial con dexametasona 12 a 16 mg/d por 3 semanas, o prednisona con descenso gradual de 6 a 8 semanas **para todos los pacientes con meningitis BK**. Si empeoran los síntomas puede extenderse por un período más largo.

Ventajas: Presentan menos complicaciones por hidrocefalia e infarto cerebral. Reduce la aparición de nuevas complicaciones neurológicas y mejora el estado general y neurológico a largo plazo.

Desventajas: disminuye potencialmente la penetración de la medicación antiBK; depresión del sistema inmune, favoreciendo sobreinfección bacteriana y/o el empeoramiento de la TB; complicaciones asociadas con el uso de corticosteroides.



RESPUESTA PARADÓJICA (RP)

- Es el empeoramiento clínico o radiológico de lesiones de TB preexistentes o desarrollo de nuevas lesiones durante el tto antiBK en un paciente que inicialmente mejora con tto antiBK. La forma de presentación varía según si es TB pulmonar o extrapulmonar.
- Se detecta frecuentemente en pacientes con BK extrapulmonar.
- Es impredecible en su momento de iniciación, duración y severidad.
- Es difícil diagnosticarlo. Se podría plantear luego de descartar otros diferenciales: falla terapéutica, resistencia a drogas, u otras infecciones.
- Comprender este fenómeno y diagnosticarlo podría prever tratamientos innecesarios.
- Ha sido ampliamente descrito en pacientes con SIDA, pero también es reconocido en pacientes sin VIH: incidencia aprox 2,4% (S-L.Chean y col.) . Fiebre recurrente fue la forma de presentación clínica más frecuente. El tiempo de inicio fue a los 26 días.



RESPUESTA PARADÓJICA (RP)

- Patogenia: probable daño inmunopatológico, un aumento de la respuesta de hipersensibilidad retardada del huésped, falla en los mecanismos de supresión y/o un aumento a la exposición de antígenos micobacterianos después de una infección bacteriana.
- Campbell y Dyson proponen que una rápida destrucción de los bacilos, por un tto efectivo, provocaría una gran liberación de tuberculoproteína y otros productos de la pared celular. Se conoce que estos materiales son capaces de generar respuestas inflamatorias graves.
- FR para desarrollarlo: aumento en el recuento de linfocitos acompañado de una reacción exagerada de prueba cutánea de tuberculina. **En ptes VIH negativos: niveles de hemoglobina y albúmina descendidos son FR independientes para desarrollar RP.** Los linfocitos aumentan durante la RP.
- La administración de corticoides durante un corto período de tiempo se considera podría ser útil.



¿Qué diagnósticos diferenciales plantearía?

- ▶ Meningitis bacteriana no tratada o tratada parcialmente
- ▶ Meningitis criptocócica.
- ▶ Meningitis granulomatosas: espiroquetas, *Brucella*, hongos y parásitos (*Amoeba*, *Toxoplasma*, *tripanosoma*).
- ▶ Otros síndromes con respuesta granulomatosa subaguda o crónica (sarcoidosis del SNC, lupus, enfermedad de Behcet, enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada, angeítis granulomatosa).
- ▶ Meningitis linfomatosa o carcinomatosa.



¿Qué criterio de respuesta terapéutica se utiliza además del clínico?

- Es necesario realizar un seguimiento de las características del LCR para establecer la adecuada respuesta a la terapia.
- *Girgis y cols:* se puede esperar una normalización del LCR a los 6 meses de seguimiento si el tratamiento es eficiente.



Pronóstico

Si no se trata, la enfermedad progresa con signos meníngeos más pronunciados, crisis epilépticas y déficits neurológicos focales, como hemiparesia, somnolencia progresiva y signos sugestivos de aumento de la PIC.

Complicaciones:

- Hidrocefalia progresiva que puede requerir derivación,
- Ceguera secundaria a daño del nervio óptico y quiasma de la cisterna supraselar,
- Síndrome de secreción inadecuada de la ADH,
- Las adherencias aracnoideas pueden provocar una alteración de la circulación del LCR o bloqueo ventricular

Especialmente en sus fases avanzadas, pone en riesgo la vida del paciente. Incluso cuando se trata, se han documentado tasas de mortalidad del 21 y el 33% en pacientes inmunocompetentes e infectados por el VIH, respectivamente.



CASE REPORT

Tuberculous meningitis in an immunocompetent male complicated by hydrocephalus

Louise Dunphy,¹ Prashanth Shetty,² Rabinder Randhawa,² Kharil Amir Rani,³
Yaw Duodu³

¹Department of Medicine, Milton Keynes University Hospital, Eaglestone, Milton Keynes, UK

²Department of Respiratory Medicine, Milton Keynes University Hospital, Milton Keynes, UK

³Department of Stroke Medicine, Milton Keynes University Hospital, Milton Keynes, UK

Correspondence to
Dr Louise Dunphy,
dunphyimb@yahoo.com

Accepted 31 August 2016

Table 1 MRC staging of tuberculous meningitis

Stage 1	Prodromal phase with no definite neurological symptoms
Stage 2	Signs of meningeal irritation with slight or no clouding of sensorium and minor cranial nerve palsies, or no neurological deficit
Stage 3	Severe clouding of sensorium, convulsions, focal neurological deficit and involuntary movements

The British Medical Research Council classifies tuberculous meningitis into three stages based on its severity.

MRC, Medical Research Council.

El estadio clínico al momento de la presentación es el factor pronóstico más importante.



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 anatómo-patológico	
Pensar principalmente en meningitis por bacterianas, <i>Criptococcus 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.	

Definición del diagnóstico de MTBC. Un reciente consenso⁴⁴ uniformó la definición de caso de MTBC con fines de investigación clínica estableciendo criterios clínicos de entrada y determinando tres tipos de MTBC de acuerdo al nivel de certeza: *definitiva, probable y posible* (Tabla 7) apoyado en un puntaje basado en la clínica, hallazgos en el LCR, imágenes cerebrales y evidencia de TBC en una localización distinta al SNC (Tabla 8). Pensando en nuestra realidad, en esta definición no se considera la ADA como un criterio, se le otorga un peso menor a los hallazgos del LCR que suelen ser muy importantes para decidir eventuales tratamientos en nuestra práctica habitual y se da un mayor peso a las imágenes, las que no siempre están disponibles.



Conclusiones

- Hacen falta más estudios de MTB en pacientes inmunocompetentes.
- Definición de inmunocompetente en estudios: algunos sólo definen el estado de VIH, no discriminan otras formas de inmunodepresión.
- Es importante mantener un alto grado de sospecha de meningitis BK cuando los síntomas ocurren en pacientes inmunocompetentes de poblaciones con baja prevalencia de TB.
- La afectación de nervios craneales está asociada con alta mortalidad y discapacidad. Esta ocurre en aproximadamente el 25% de los casos con meningitis BK.
- El par craneal más frecuentemente afectado es el 6to.
- El estadio al momento de la presentación es el principal factor pronóstico.

