

Tuberculosis Diseminada

Técnicas diagnósticas

Caso Clínico

Dr. Raul Castelli

Dra. Daniela Paciel



Enfermedad Actual:

- Día 0 (26/03):
- Mujer de 29 años, se desconocen APP, enviada a Hospital de Clínicas desde H. Saint Bois por cuadro de 3 días de evolución, cefalea, sensación febril, náuseas, no vómitos. Niega tos, no expectoración.
- Repercusión general dado por marcado adelgazamiento en los últimos 5 meses.

- Examen físico: Vigil, fiebre de 39°C axilar.
- No lesiones en piel, no muguet orofaríngeo, no adenomegalias.
- PP y CV sin elementos a destacar.
- Ex Neuro: Tendencia al sueño, rigidez de nuca, Sg Kernig y Brudzinski negativos. Sin compromiso de PC. Sin sinología focal neurológica.



Planteos iniciales en emergencia:

Síndrome meníngeo

MEAS

Se solicitan:

Rutinas.

Serología para VIH.

PL.

TC cráneo encefálica con contraste.



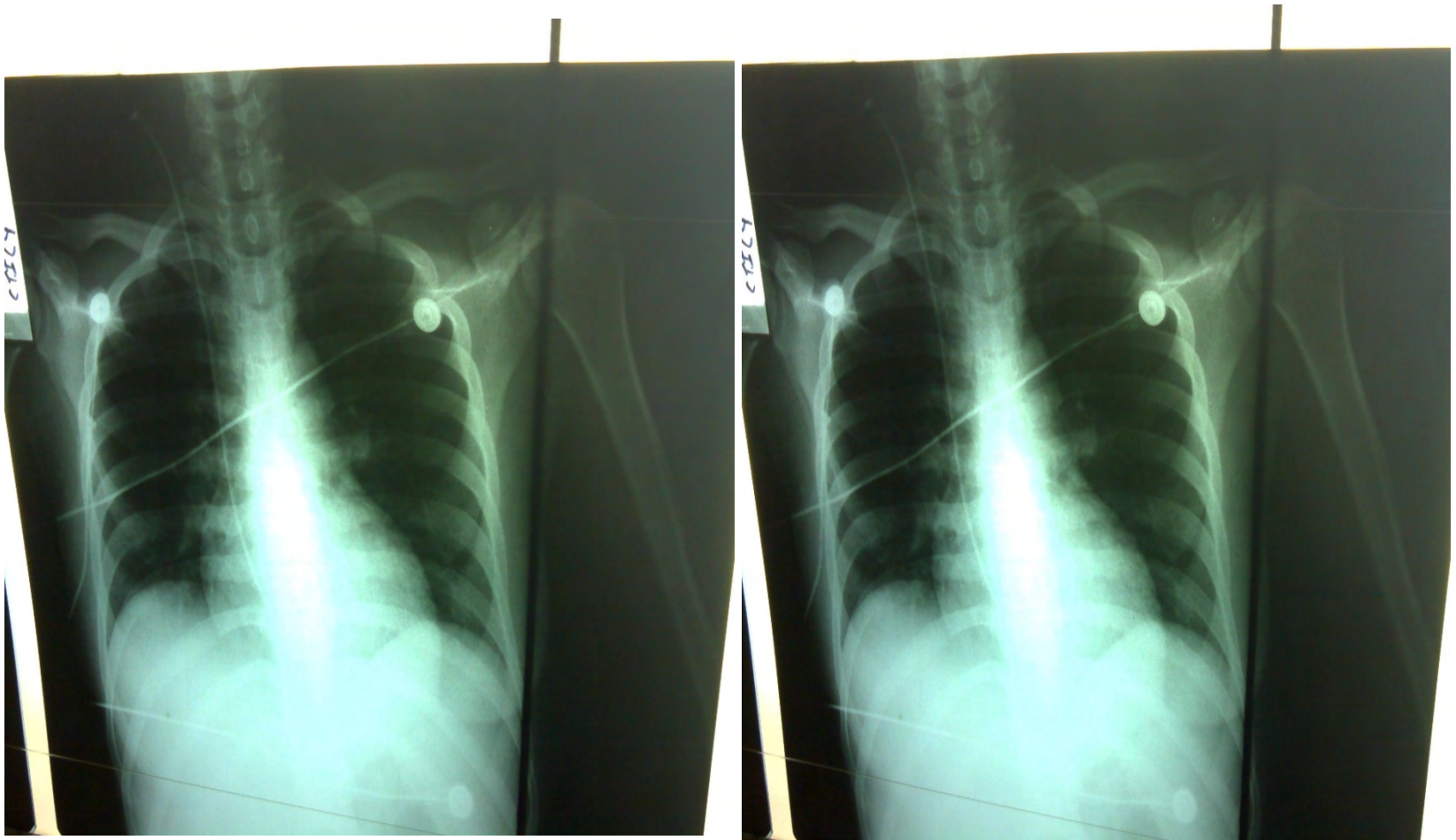
Paraclínica:

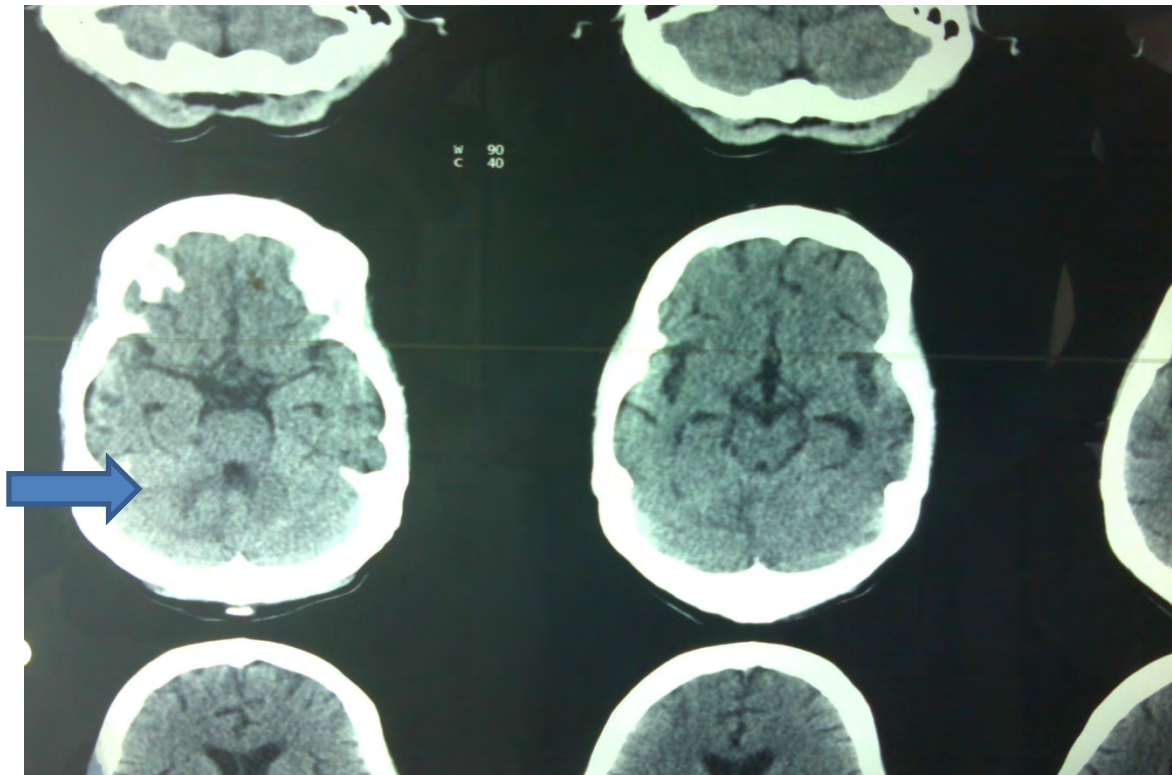
test rápido VIH no reactivo

26/03		27/03		
Azoemia	0,67 mg /dl.	Azoemia	1.58 mg /dl.	
Creatininemia	1,09 mg /dl.	Cretininemia	1,26 mg /dl.	
Hemoglobina	8.1 gr/ dl.	Hemoglobina	10 gr /dl.	
HTO	22%.	HTO	30%.	
Glóbulos Blancos	3160 cel/ml	Glóbulos Blancos	2050 cel/ml.	
Neutro/Linfocitos	1450/520	Neutro/Linfocitos	1006/740.	
Plaquetas	98.000 cel/ml	Plaquetas	107.000.	
TP	80%	BT 0,15.	BD 0,13.	BI 0,02.
KPTT	32 segundos.	TGO 25	TGP 26	
		FA 77	GGT 46	



Rx Tx:





Resultados:

TC: 26/03/15: área hipodensa mal delimitada en el hemisferio cerebeloso derecho, sin efecto de masa, sin otras alteración de parénquima encefálico, sistema ventricular y surcos amplios, estructuras de línea media bien centradas.

PL 26/03: Líquido turbio, glucorraquia 0,13 gr lts, proteínas 1,06 gr lts, GB 400 cel/ml a predominio de PMN, Gr 50/ml.

Tinta China: negativo.

Directo y cultivo inespecíficos sin desarrollo.

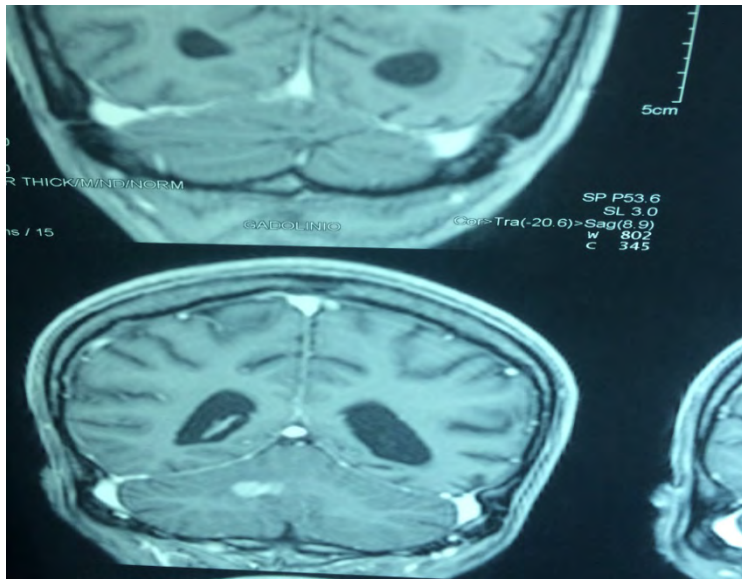
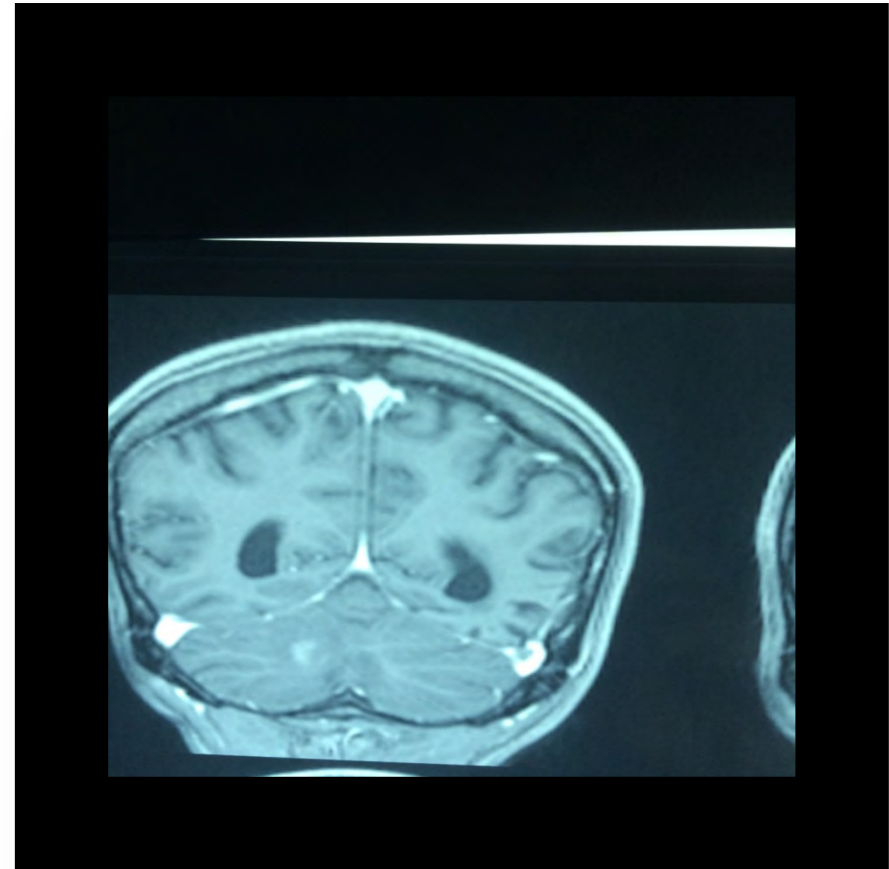


Conducta

MEAS: Ampilicina 2 gr iv cada 6 Hs (26/03).
Ceftriaxona 2 gr cada 24 Hs (26/03).

Realizar RM.





RNM:

Secuencias: T1, T2, Flair y Difusión:

En hemisferio cerebeloso derecho área hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y Flair, que no se restringe con la difusión, realce en anillo completo y fino, de difícil caracterización pero que podría corresponder a cerebelitis.

Temporal izquierdo presenta área hiperintensa que catalogan de aspecto secuelar.

GB y tronco sin alteraciones, no presenta isquemia, no presenta edema.

Sistema ventricular amplio para la edad.



Evolución y nuevas conductas:

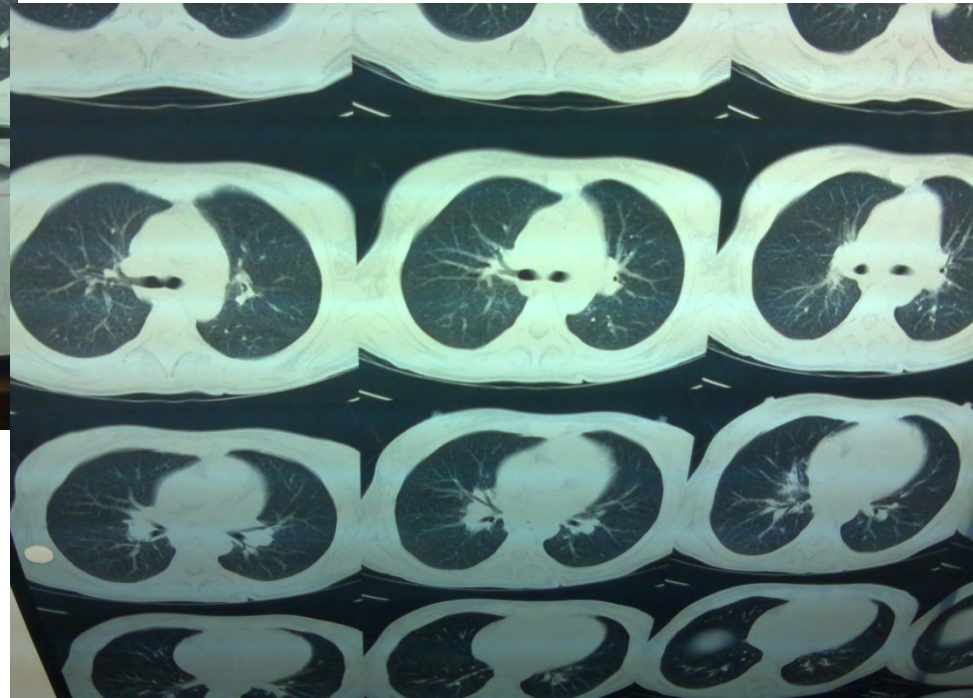
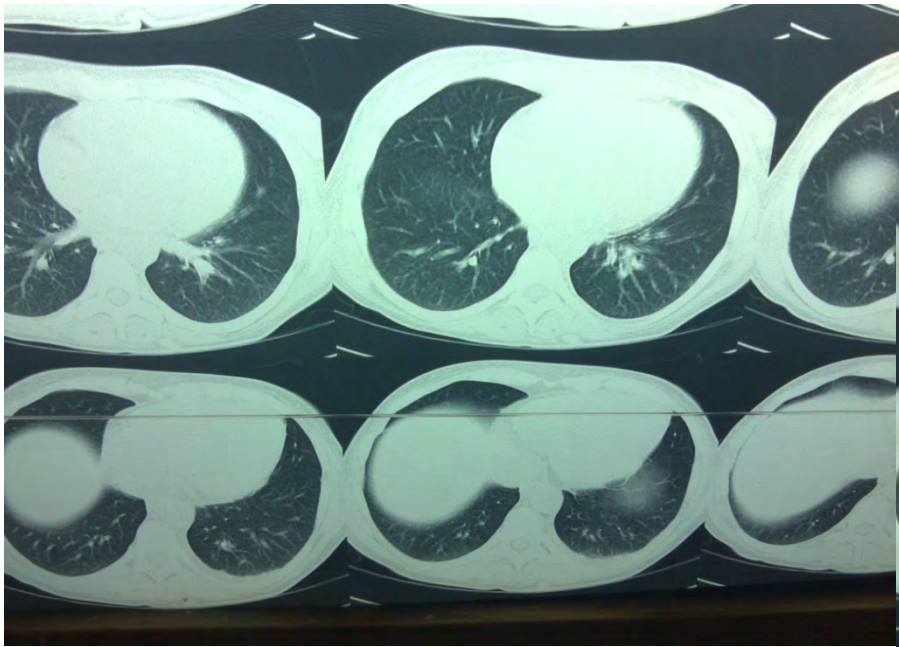
Desfavorable: excitación psicomotriz, bradicardia e hipotermia (TSH 4,89) , se inician VSP y pasa a CTI 28/03.

Ingresa vigil, excitada, hemodinamia mantenida con vasopresores, PP: estertores secos, mantiene rigidez de nuca, dolor abdominal a la palpación. Requiere IOT/ARM por excitación psicomotriz.

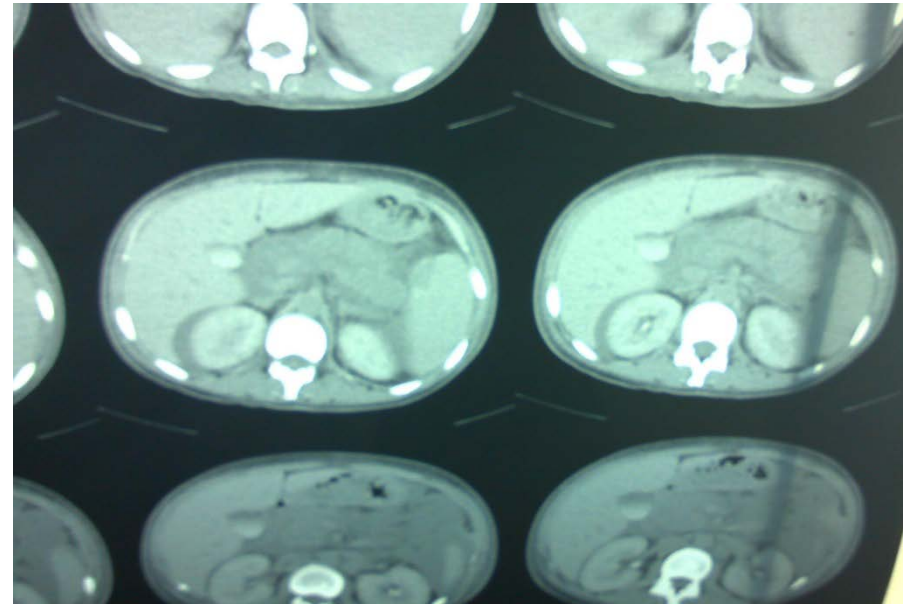
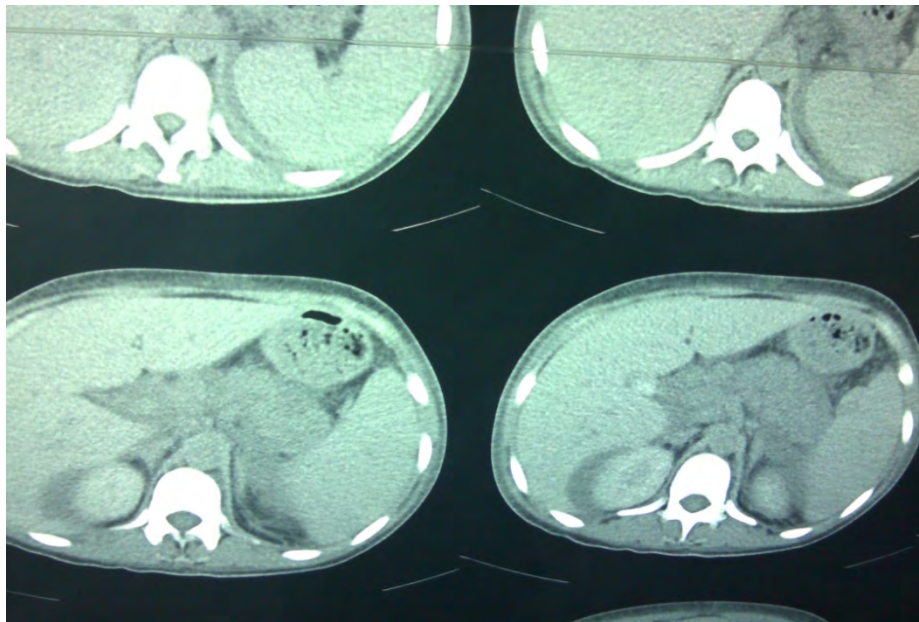
Realizan TC de tórax y abdomen.



TC Tórax



TC abdomen



Resultado TC:

TC Tx y abdomen (28/03): sin medio contraste: LID imagen en árbol en brote, sin otras alteraciones, derrame pleural izquierdo leve.

No presenta adenomegalias.

ABD: páncreas aumentado de tamaño, liquido peripancreatico, esplenomegalia irregular, adenomegalias lateroaorticas y mesentéricas.

En suma: Compromiso pulmonar compatible con tuberculosis + pancreatitis difusa aguda.

Conducta:

- Inician Tx empírico para TB con planteo de TB diseminada (compromiso encefálico + pulmonar + pancreático)
- Se solicita nueva serología VIH: REACTIVO



Replanteo:

- 1) MEAS?.
- 2) Tuberculosis diseminada (pulmonar, meníngea, pancreática)?
- 3) Otras causas de meningitis en paciente VIH?.
- 4) Meningitis aséptica?.
- 5) Pancreatitis por CMV?

Conducta:

- 1) Se mantiene tratamiento ATB iniciado en emergencia (26/03).
- 2) Se inició tratamiento anti TB (28/03).
- 3) Se agrega Aciclovir IV (29/03).
- 4) Se inicia Ganciclovir (29/03).



Planteos

En tal sentido se realiza:

1) PL 29/03 y 31/03:

- PCR herpes virus (EBV, HS2, HS1, CMV, HHV6, VZV)
- TB Directo y Cultivo.
- Bacteriológico inespecífico

2) LBA por FBC:

- Bacteriológico inespecífico.
- TB directo y cultivo, PCR-RT (Genexpert).
- Micológico, IFD para PCP.

3) Paracentesis diagnóstica.



Comparativo LCR: Inicio tx anti TB 28/03.



LCR 26/03	LCR 31/03
Aspecto liger turbio.	Aspecto límpido.
Glucorraquia 0,13 mg/dl.	Glucorraquia 0,18 mg/dl.
Proteínas 1,06 gr lts.	Proteínas 1,41 gr lts
Leucocitos 400 cel/ml.	Leucocitos 50 cel/ml.
PMN 50%.	PMN 60%.
Eritrocitos 50 cel/ml.	Eritrocitos 90 cel/ml.



Resultados:

LBA (1/04): Genexpert positivo para *M. tuberculosis complex*, sensible a Rifampicina.

Paracentesis (1/04):

Aspecto citrino, proteínas 33 gr /Lt, LDH 361, Amilasa 545, albumina 13. No se realizo ADA ni Genexpert en líquido ascitis.

CMV (7/04): menos de 500 copias/ml.

PL: Sin desarrollo de microorganismos Inespecíficos.

PCR positiva para EBV



Nueva conducta:

Suspensión de ceftriaxona y ampicilina 2/04 (7 días).

Se sugiere suspender antivirales.



Evolución clínica en CTI.

Favorable:

Se logra extubar con buena tolerancia el día 5/04.

Alta tasa diarreica: GDH +, Toxinas A y B +.

Con planteo de ICD se inicia metronidazol que luego se cambia a vancomicina enteral por escasa respuesta inicial.

Hepatograma normal, función renal conservada. Hemodinamia estable.

Se logra reevaluación de HC cuando se logra realizar interrogatorio a la paciente.



ASEC: Procedente de Montevideo, medio socio económico deficitario, situación de calle. Privada de libertad de 2005 a 2012.

APP: Tabaquista de 4 cigarros día.

Trastorno relacionado con cocaína (dependencia de PBC).

Niega uso de otras sustancias inhalados o IV.

Asmática desde la niñez, tratada con b2 inh en crisis.

Alcoholista.

Trabajadora sexual.



APP:

> VIH +, diagnóstico en abril 2011. Sin control ni tratamiento.
Status inmuno-virológico desconocido

> CHLA: Diagnostico de TB pulmonar en Junio 2014.
(previamente cultivos negativos en 2008, 2009).

Cultivo positivo, sin resistencia a rifampicina.

Tratamiento coformulado (3 comprimidos/día)

Tomas: 2014: 28 días en junio 2014; 15 días en julio; 16 días en agosto; 4 días en setiembre; 2015: 21 días en febrero (agregan streptomycin).



Evolución:

Pasa a sala de medicina en seguimiento por infecciosas.

- > Serología Hepatitis B y C negativo.
- > VDRL positivo sin tratamiento
- > Carga viral 352 000 copias de ARN/ml (log 5,5)
- > CD₄ 87 mm³.

Se mantiene: Tratamiento anti TB.

Px TMP-SMX.

Valorada por equipo multidisciplinario.

Se plantea inicio de TARV.

Nueva PL con VDRL e índices TPHA (descartar neurosífilis) y nueva RNM para control evolutivo (neurotoxoplasmosis).



En suma:

- 29 años, VIH +, severa inmunodepresión, mal MSE
- Tuberculosis pulmonar, probablemente diseminada con compromiso neurológico y pancreático
- Sifilis latente
- Neurotoxoplasmosis
- Diarrea por CD



Revisión

Meningitis Tuberculosa

Técnicas diagnósticas



Diagnóstico de tuberculosis:

❖ Dificultoso en el paciente inmunodeprimido.

- 1) Presentación clínica atípica.
- 2) Dificultad para obtener muestras para estudios.
- 3) Bajo rendimiento de algunas técnica tradicionales.

Muy presente:

- ❖ Estudios convencionales presentan tiempos de espera prolongados, técnico con experiencia, infraestructura de laboratorio y bioseguridad.
- ❖ Se impone el inicio precoz del tratamiento anti TB particularmente en inmunodeprimidos por elevada morbi mortalidad.

Balcha TT et al. Outcome of tuberculosis treatment in HIV-positive adults diagnosed through active versus passive case-finding. *Glob Health Action* 2015, 8: 27048 -<http://dx.doi.org/10.3402/gha.v8.27048>

Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiology*.2015;7(9):1101-1116 (doi:10.2217/fmb.12.86)



Importancia:

- Confirmar diagnóstico de tuberculosis en tiempo y en forma.
- Inicio de tratamiento precoz.
- En pacientes con severa inmunodepresión y fuerte sospecha de tuberculosis una encuesta diagnóstica agresiva desde el inicio.
- Evitar tratamientos innecesarios – efectos adversos.

World Health Organization (2012). Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization.



Se requiere entonces:

- 1) Alta sospecha diagnóstica.
- 2) Tomar muestras adecuadas en calidad y cantidad.
- 3) Pensar en métodos diagnósticos rápidos.

World Health Organization (2012). Policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization.



Diagnóstico Meningitis tuberculosa:

- Es la forma más grave de TB, mayor tasa de morbi-mortalidad que otras presentaciones.
- 1% de todas las formas, es más frecuente en población de países subdesarrollados, niños y PVVIH
- Confirmación microbiológica es rara: diagnóstico es difícil por escaso número de bacilos en LCR.
- En general se basa en la epidemiología, clínica, características de LCR, hallazgos imagenológicos, identificación o aislamiento del BAAR en otro sitio diferente al LCR o por otras técnicas.
- Dx de posible, probable o definitiva
- Dx de severidad (estadío I al III)
- A pesar del Tx presenta elevada mortalidad (estadío III en HIV hasta un 75%) e importantes secuelas neurológicas.

Philip N, William T, John DV. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises.
Malaysian J Pathol 2015; 37(1) : 1 – 9



Diagnóstico Meningitis tuberculosa: estudio del LCR

1. Mantener diálogo fluido con el laboratorio.
2. Muestra: representativa, inmediatamente procesada o conservada en frío a -- 5° -8° C, NUNCA TEMPERATURA AMBIENTE.
3. Extraer muestra suficiente, como mínimo 6 ml de LCR o bien disponer de varias muestras obtenidas en momentos diferentes.
4. Laboratorio de ser posible debe utilizar técnicas de concentración y homogenización.
5. La detección de los bacilos en LCR mediante tinción y cultivo continúa siendo el método de referencia para hacer el diagnóstico etiológico.
6. Otros métodos: biología molecular, marcadores específicos.

Tuberculosis Coalition for Technical Assistance: International Standards for Tuberculosis Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006.
Cercenado E, Canton R. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del sistema nervioso central. 2010.
<http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia36.pdf> ISBN-978-84-614-3147-2



Métodos diagnósticos de TB en el LCR:

- 1) Directo y directo mediante fluoroscopia
- 2) Cultivos convencionales y cultivos rápidos
- 3) Detección de marcadores bioquímicos como la enzima adenosin deaminasa (ADA). Otros marcadores: Lipoarabinomano
- 4) Técnicas de amplificación de Ac Nucleicos.



Fluoroscopia:

Tinción mediante auramina y evaluación con luz UV detecta los bacilos por fluorescencia. Mas rápido y menor cansancio del observador.

Presenta mayor sensibilidad que los métodos convencionales, manteniéndose la diferencia si la muestra es previamente procesada (sedimentación y centrifugación).

Sensibilidad oscila entre 52% y 97%, un 10% mas de sensibilidad que los métodos convencionales.

VIH : convencionales: sensibilidad aumenta 36%.
fluorescencia: sensibilidad aumenta 76%.

Steingart KR, Henry M, Ng V, Hopewell PC, Ramsay A, Cunningham J, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2006; 6:570-81.



Cultivo:

>Los convencionales o medios sólidos:

entre 2 – 4 semanas de ser +

Si es negativo se debe esperar por 6 a 8 semanas más

Descriptos falsos +, falsos – y contaminación cruzada.

>Cultivos medios líquidos o rápidos:

Requieren de 2 a 3 semanas.

Más sensibles que los sólidos.

Más sensibles en pacientes con VIH +.

Mejora su rendimiento si el LCR presenta elevada cantidad de neutrófilos y de proteínas.

Más utilizadas son BACTEC® en sus versiones radiométrica (BACTEC® 460).

Cruciani MC, Scarparo M, Malena O, Bosco G, Serpelloni C, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. J Clin Microbiol. 2004;42:2321-5



Marcadores bioquímicos: ADA

Niveles son especialmente alta en los linfocitos T activos

Se asocia con trastornos que inducen respuestas inmunes mediada por linf T

Técnica económica, pleuritis TB Sensibilidad 92%.
Especificidad 90%.

Meningitis TB: Sensibilidad 86%.
Especificidad 90%.

Lasso M, Balcells M E, Fernández A, Gaete P, Serri M, Pérez J. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH. Descripción y comparación de dos cohortes históricas.

RevChil Infectol 2009; 26 (6).



Marcadores bioquímicos:

Adenosin Deaminasa LCR:

No específico. Se eleva en LCR en otras causas de meningitis infecciosas o no.

Ejm: Sarcoidosis, Neurosífilis (1/3 pacientes), CMV y *Cryptococcus sp.*

Si se realiza el corte en 10 UI LCR aumenta especificidad eliminando así gran parte de los falsos positivos.

Kashyap R S, Kainthla R P, Mudaliar A V, Purohit H J, Taori J M, Dagainawala H F. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: A complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research* 2006; 3: 5-11.



Biología Molecular: Amplificación de Ac Nucleicos

Especificidad 98% pero Sensibilidad baja 56% en general.

Valor predictivo negativo bajo como para excluir la TB

Técnicas: home-made, comercializadas, técnicas RT

José Francisco García, Formas extrapulmonares de tuberculosis: situación en un nuevo siglo:
Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica 2008; 26 (9): 537,539.



Genexpert:

Técnica de biología molecular de amplificación de ac. nucleicos en tiempo real.

Estandarizada y comercializada.

Pensada para el point of care.

Staff inexperto.

Validada en secreciones respiratorias: S 85% / E 99% en relación al cultivo.

Detecta la presencia de *M. tuberculosis complex*.

Detecta mutaciones en la resistencia a la rifampicina.

Rápida: tiempo de ejecución de 2 Hs.

LCR: Sensibilidad baja 58%, Especificidad 98%.

Desventaja: costo

Ling DI, Flores LL, Riley LW, Pai M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta regression. 2008;3(2):e1536.

Genexpert: Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF

Objetivo. Evaluar diagnóstico certero de geneXpert para detección de MTB en muestras pulmonares y extrapulmonares y compararlo con técnicas convencionales (ZN y LJ).

Métodos: 245 pacientes sospecha de TB: 205 sospechosos TB pulmonar y 40 TB extra pulmonar (muestras pleural, LCR, ascitis, punción colecciones).

Se estudiaron mediante:

- Directo ZN.
- Cultivos LJ.
- Xpert.

Table-I: Overall results of Gene Xpert.

<i>Results</i>	<i>Pulmonary</i>	<i>Extrapulmonary</i>	<i>Total</i>
No. of samples	205	40	245
MTB Detected	102 (49.8%)	9 (22.5%)	111
Rifampicin resistance Detected	16 (15.7%)	0	16

Iram S, Zeenat A, Hussain S, Yusuf NW, Aslam M. Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay - Report from a developing country, Pac J Med, 2015; 31 (1): 105-110.



Genexpert:

Table-II: Comparative results of ZN smear, LJ media and Gene-Xpert.

<i>Sample type</i>	<i>ZN smear +ve</i>	<i>Culture +ve</i>	<i>Xpert +ve</i>
Pulmonary samples (n=205)	82 (40%)	98 (47.8%)	102 (49.7%)
Extrapulmonary samples (n=40)	3 (7.5%)	4 (10%)	9 (22.5%)
Total (245)	85	102	111

Iram S, Zeenat A, Hussain S, Yusuf NW, Aslam M. Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay - Report from a developing country, Pac J Med, 2015; 31 (1): 105-110.



Conclusión:

Table-III: Comparison of ZN Smear with LJ culture and Gene Xpert method.

Smear results	Results of LJ culture and Gene-Xpert			
	LJ culture & Xpert +ve	LJ culture -ve Xpert +ve	LJ culture -ve Xpert -ve	Total
ZN smear positive	82	0	0	82
ZN smear negative	16	4	103	123
Total	98	4	103	205

Table-V: Gene Xpert results compared to smear and LJ culture in sputum samples.

	Smear-Positive		Smear-Negative		Total
	Culture +ive	Culture +ive	Culture +ive	Culture -ive	
Xpert-Positive	82	0	16	4	102
Xpert-Negative	0	0	0	103	103
Total	82	0	16	107	205
Sensitivity	100%		80%		
Specificity	100%		96%		

Iram S, Zeenat A, Hussain S, Yusuf NW, Aslam M. Rapid diagnosis of tuberculosis using Xpert MTB/RIF assay – Report from a developing country, Pac J Med, 2015; 31 (1): 105-110.



Conclusiones:

- 1) Meningitis TB es la forma mas grave de TB.
- 2) Mandatorio confirmarla o descartarla en forma rápida.
- 3) Frente a la alta sospecha iniciar el tratamiento en forma empírica.
- 4) Técnicas diagnósticas de baja sensibilidad en LCR
- 5) PCR – RT (GeneXpert) evidencia resultados alentadores.





**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas | 2015**

