

CASO CLÍNICO

Posgrado Dr. Alejandro Noda
Asistente Dra. Elisa Cabeza



- F.I 24/08
- 33 años. SM
- AP. Trastorno generalizado del desarrollo (autismo/RM), dependencia parcial, no se comunica. Madre cuidadora.
- AEA. Ingreso en hospital Maciel durante 15 días en 11/17, encontrado en situación de abandono.
Hemograma, función renal, ionograma, crisis , PCR sin alteraciones.
TC de cráneo sin alteraciones.
Ingreso en centro Hospitalario Vilardebó, desde 11/2017 a 2/2018.

MC. Declinación funcional

EA. Declinación funcional de 15 días de evolución según lo que refiere madre, somnolencia, no cumple ordenes simples, no interactúa con el medio.

El día de la consulta episodio de retroversión ocular con rigidez generalizada, posterior sopor que recupera espontáneamente, de unos 10 min de duración.

Tos y expectoración de 3 meses de evolución, niega trabajo respiratorio, niega hemoptisis.

Fiebre de 20 días de evolución. No otra signología



Ex físico al ingreso.

Mal estado gral, caquexia. Febril.

Bien hidratado y perfundido, palidez cutáneo-mucosa.

CV: RR de 90 cpm, RBG, no soplos.

PP: Eupneico, MAV +/- , estertores subcrepitantes bilaterales, no estertores crepitantes ni secos, SatO2 VEA 96%. Abd s/p

PNM: Vigil, tendencia al sueño, apertura ocular al llamado, no responde ordenes simples, sin respuesta verbal. Pupilas simétricas, intermedias, reactivas. PC sin alteraciones. No rigidez de nuca.

Motor: Hemiparesia derecha a predominio crural, no vence la gravedad, hipotonía generalizada. Reflejo cutáneo plantar conservado bilateralmente.

Sensibilidad: MID no responde a estímulos dolorosos.

Coordinación. No se valoró

- Paraclínica inicial:

Hb 11,9g/dl, GB 6750/mm³, Lifocitos 670/mm³, plaquetas normales

VES 50 mms, PCR 49,7.

Función renal, ionograma, funcional y enzimograma hepático sin alteraciones.

ELISA VIH: no reactivo. VHB: no reactivo. VHC: no reactivo.

Ex orina sin alteraciones. UC 0 UFC, HC X 2 SD.

RxTx. Patrón intersticial bilateral predominando a nivel de hemitórax derecho, mayormente en LSD.

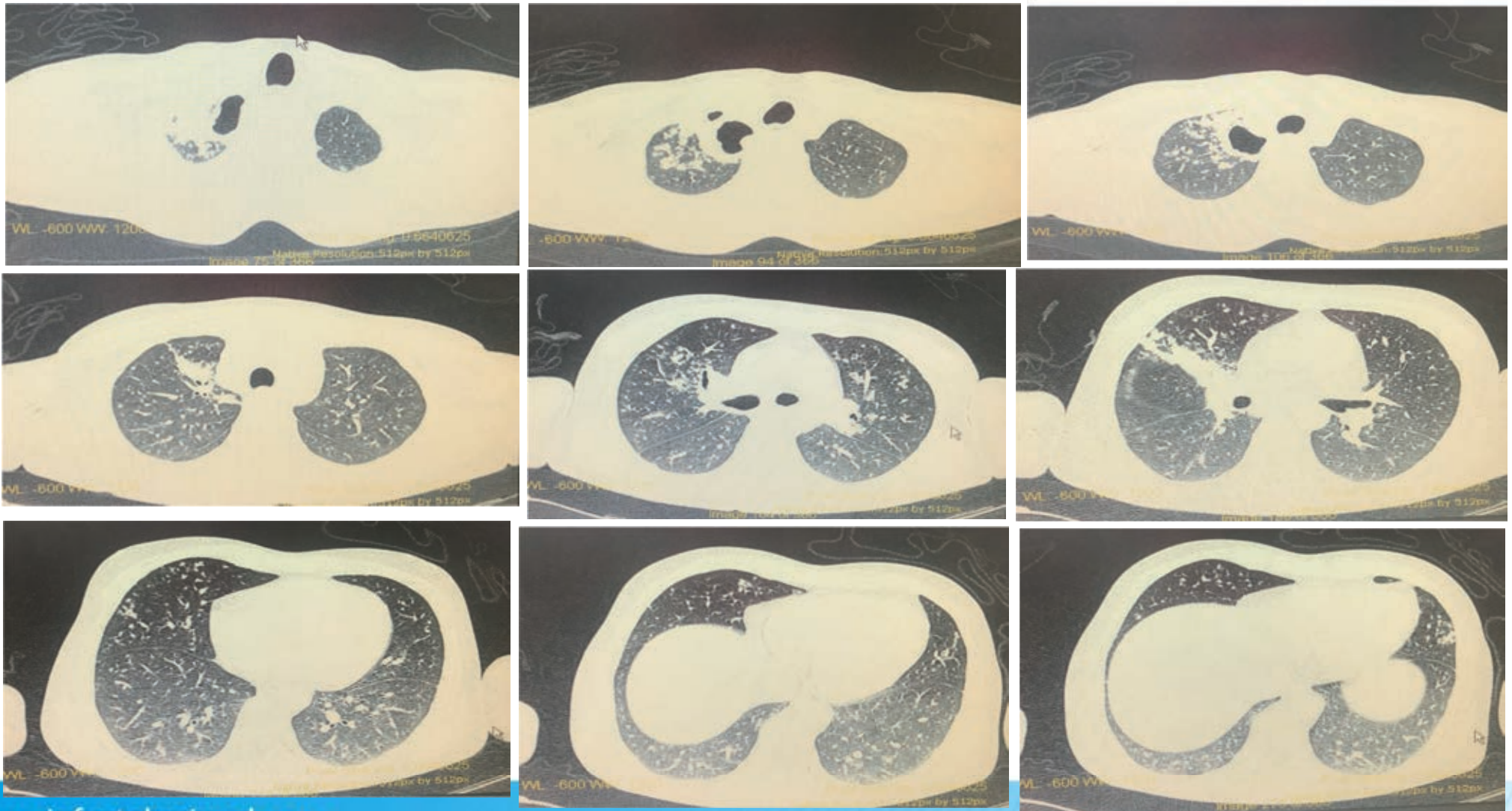


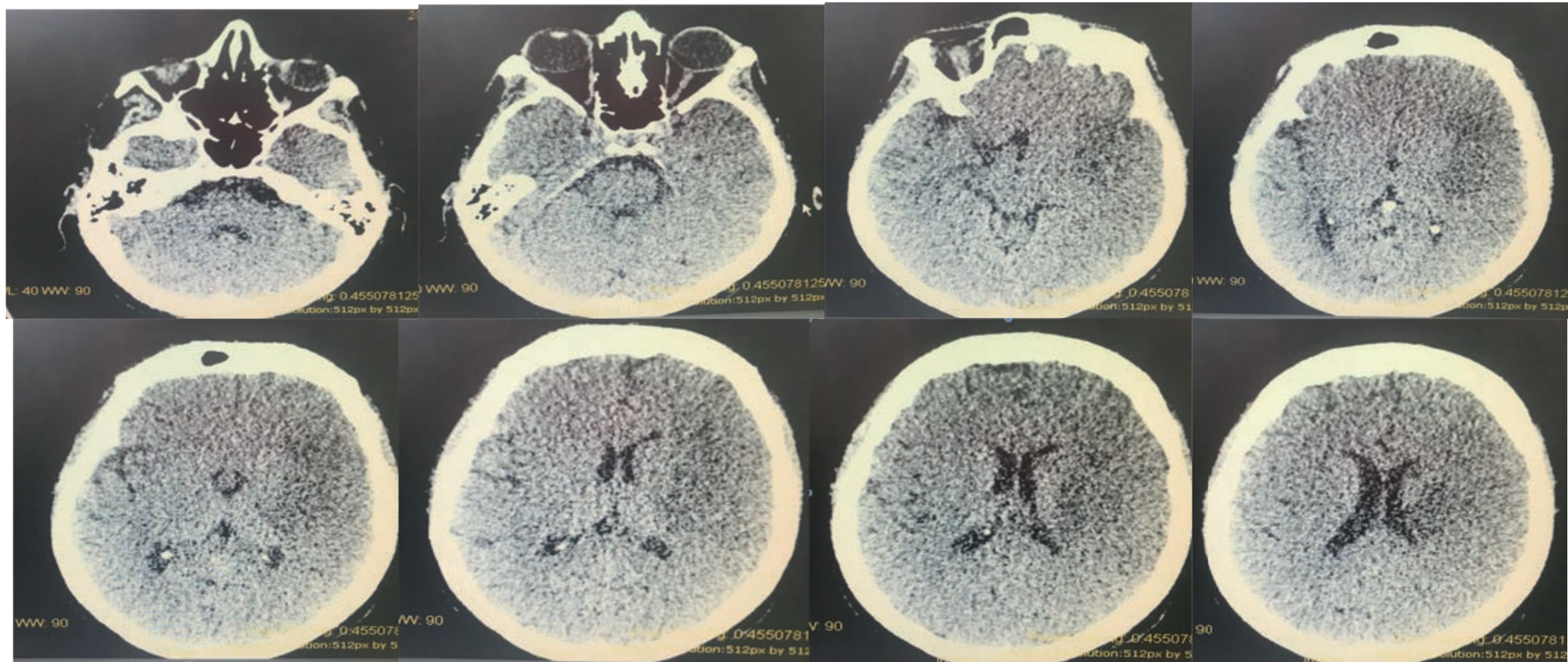
Planteos clínicos:

- Neumonía subaguda, de adquisición comunitaria, con compromiso pulmonar bilateral.
- Accidente cerebrovascular de etiología embólica? Endocarditis infecciosa aguda complicada con fenómeno embólico a nivel del SNC?



- TC body (27/8)





- Informe TC.

Cráneo: área hipodensa, cortisubcortical FTP izquierdo, probable área de isquemia subaguda configurada. Lesión focal a nivel temporal derecho, edema vasogénico perilesional y realce en anillo fino, regular, completo. No se identifican otras áreas de realce patológico.

Tórax: A nivel de LSD se identifican tractos densos de aspecto secuelar asociando bronquiectasias por tracción y áreas de cavitación, de paredes engrosadas, que no presentan niveles ni ocupación.

Múltiples micronódulos centro-lobulillares que configuran patrón de “árbol en brote”, de distribución bilateral y difusa predominando a nivel del LSD y LM. Múltiples micronódulos de distribución aleatoria en probable relación a diseminación miliar. Múltiples adenomegalias a nivel supraclavicular , lateroaorticas, laterotraqueales altas y bajas.

Abdomen y Pelvis: sin alteraciones.

- Planteos:

Probable tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar, ganglionar y encefálico, evolucionada.

De probable adquisición nosocomial.

Histoplasmosis? Criptococosis ?

Aspergilosis pleuropulmonar?

ACV del joven, fenómeno vasculítico vinculado a neuroinfección?

30/8 se inicia tratamiento empírico anti tuberculoso 4 comprimidos DFC.

Estudio etiológico:

PPD 10 mm

FBC/LBA (31/8): bacteriológico inespecífico SD, Micológico SD.

CHLA: baciloscopías negativas, no se realizó Gene Xpert, cultivo pendiente

Punción lumbar (31/8): Citoquímico LCR: cristal de roca, glucosa 0,53, proteínas 0,30, GB 1/mm³.

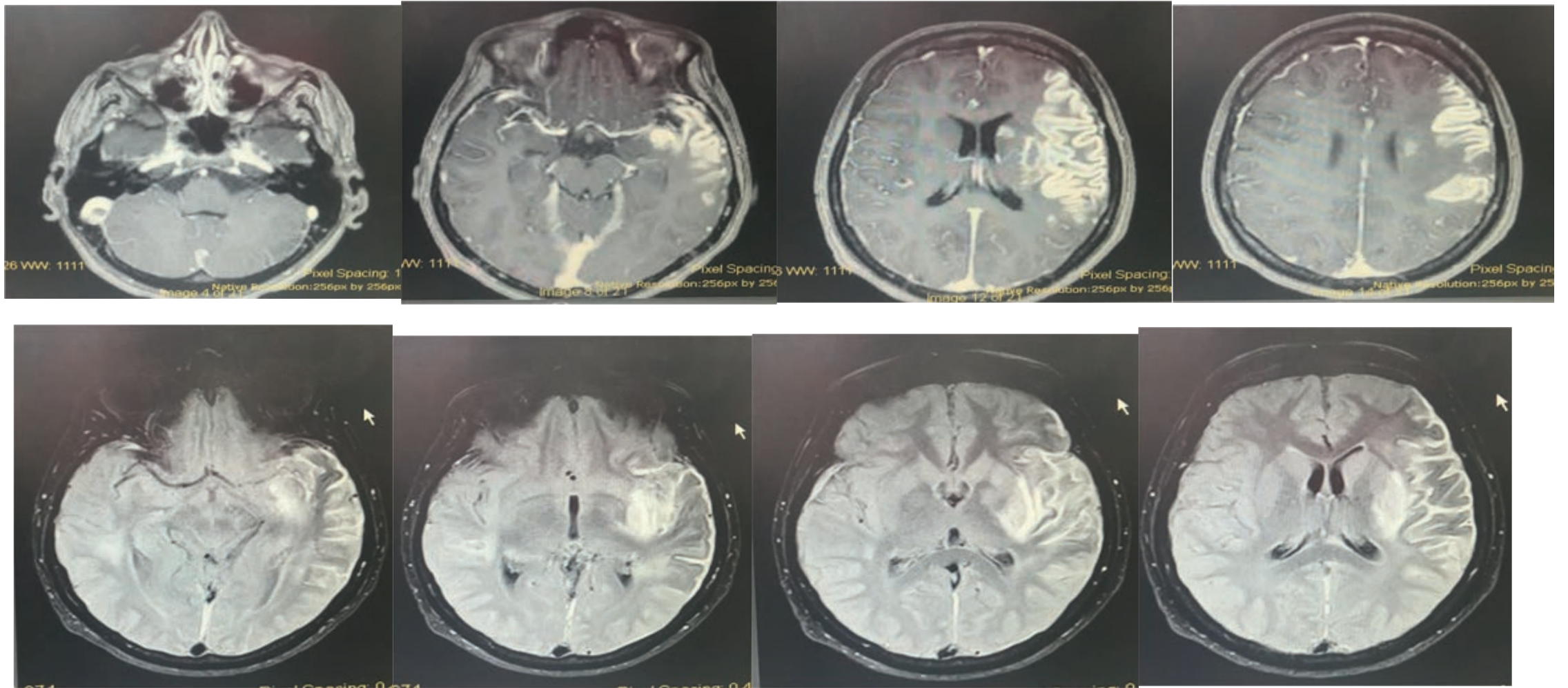
Bacteriológico SD, Micológico SD, CHLA: ADA 102, Gene Xpert negativo (1 ml), cultivo pendiente.

ECG RS, onda P, QRS, ST normales.

Ecocardiograma TT y TE sin evidencia de masas intra-cavitarias, sin evidencia de EI.

Ecodoppler de vasos del cuello sin alteraciones

RM cráneo (4/9).



- Informe RM cráneo.
- Isquemia en atapas agudas y subaguda a nivel del territorio superficial y profundo de la ACM izquierda y focal cortical derecho. Asocia extenso realce gírico y leptomeníngeo. En el estudio de la perfusión se observa infarto constituido a nivel gangliobasal izquierdo y patrón compatible con vasoespasmo a nivel del territorio periférico de la ACM. Sistema ventricular mínimamente dilatado, evidente a nivel de las astas temporales.
- En suma: hallazgos compatibles con meningitis, probablemente BK, complicada con vasculitis e isquemia.

- 5/9 se realiza una nueva PL búsqueda mejorar el rendimiento (4 ml).
- 5/9 se inicia dexametasona 4mg/8 hs.
- 9/9 se recibe Gene xpert para *M.tuberculosis complex* positivo en LCR.

- Evolución a las 48 hs mejoría clínica, en apirexia mantenida desde 1/09.

Interacciona con el medio, cumple ordenes simples, sigue con la mirada.

Mejoría de Hemiparesia derecha, vence gravedad a nivel braquial y crural, persiste discreta paresia de miembro inferior derecho a nivel distal.

Retiro de miembro inferior derecho al estímulo doloroso.

1/10 se recibe cultivo de LCR (31/08): *Mycobacterium tuberculosis complex*, sensible Isoniacida y Rifampicina.



Meningitis tuberculosa

Dificultad diagnóstica



Meningitis tuberculosa

- 5-10% de formas extrapulmonares
- Forma mas grave de tuberculosis
- Forma mas frecuente de afectación del SNC por ***M. Tuberculosis complex***
- Entre las primeras 10 causas de muerte por enfermedad infecciosa a nivel mundial
- Rápido diagnostico e inicio temprano de tratamiento, mejor pronostico y disminución mortalidad.
- Mas frecuente en niños (75% menores de un año)
- Graves secuelas neurológicas



Principal causa de mortalidad en pacientes diagnosticados con tuberculosis en países de medianos y bajos ingresos.

Meningitis tuberculosa y VIH

- Más 50% de pacientes VIH con diagnóstico de tuberculosis desarrollan formas extrapulmonares.
- 5 veces mayor probabilidad que los pacientes VIH negativo de desarrollo de meningitis tuberculosa.



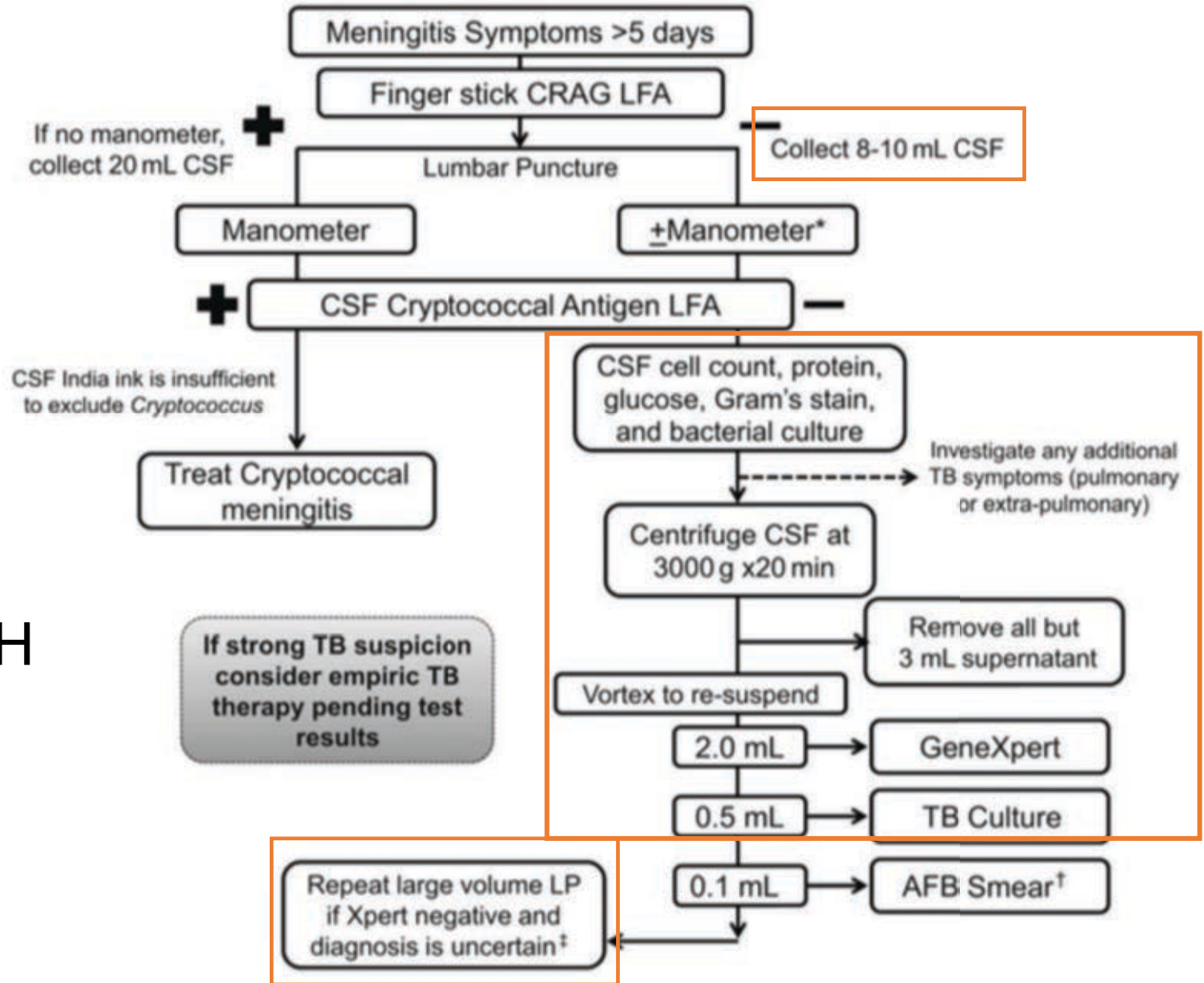
Criterios Meningitis tuberculosa

Category	Criterion
(a) Clinical meningitis criteria	Neurological symptoms such as altered consciousness, sensation or strength, seizure or dysphasia with one or more of the following: fever, headache, neck rigidity, CSF pleocytosis (> 5 leukocytes/ μ l), or brain imaging suggestive of meningitis
(b) Tuberculous meningitis CSF characteristics	Protein >40 mg/dl Glucose <40 mg/dl Leukocytes >5 white blood cells / μ l ADA > 9 U/L
(c) Tuberculous meningitis definitions	
(c.1) Not TBM	Alternative diagnosis established, without a laboratory proven diagnosis of tuberculous meningitis from the CSF.
(c.2) TBM diagnosis	Clinical suspicion (e.g. prior TB history, cerebral imaging results) combined with abnormal CSF consistent with TBM and exclusion of other potential etiologies, causing the patient's clinician to commence treatment for TBM.
(c.2.1) Definite TBM	Either AFB seen in the CSF smear; or <i>M. tuberculosis</i> cultured from the CSF; or a CSF positive GeneXpert MTB/RIF result.
(c.2.2) Probable TBM*	No AFB seen in the CSF smear; no <i>M. tuberculosis</i> cultured from the CSF; no CSF positive GeneXpert MTB/RIF result. May also have a positive <i>M. tuberculosis</i> smear and/or culture or PCR result from samples taken outside the CNS. <i>PLUS</i> ≥ 10 points on the diagnostic criteria scale (when cerebral imaging is not available) or ≥ 12 points (when cerebral imaging is available) with at least two points coming from either CSF or cerebral imaging criteria
(c.2.3) Possible TBM*	No AFB seen in the CSF smear; no <i>M. tuberculosis</i> cultured from the CSF; no CSF positive GeneXpert MTB/RIF result. May also have a positive <i>M. tuberculosis</i> smear and/or culture or PCR result from samples taken outside the CNS. <i>PLUS</i> A score of 6–9 points (when cerebral imaging is not available) or 6–11 points (when cerebral imaging is available)

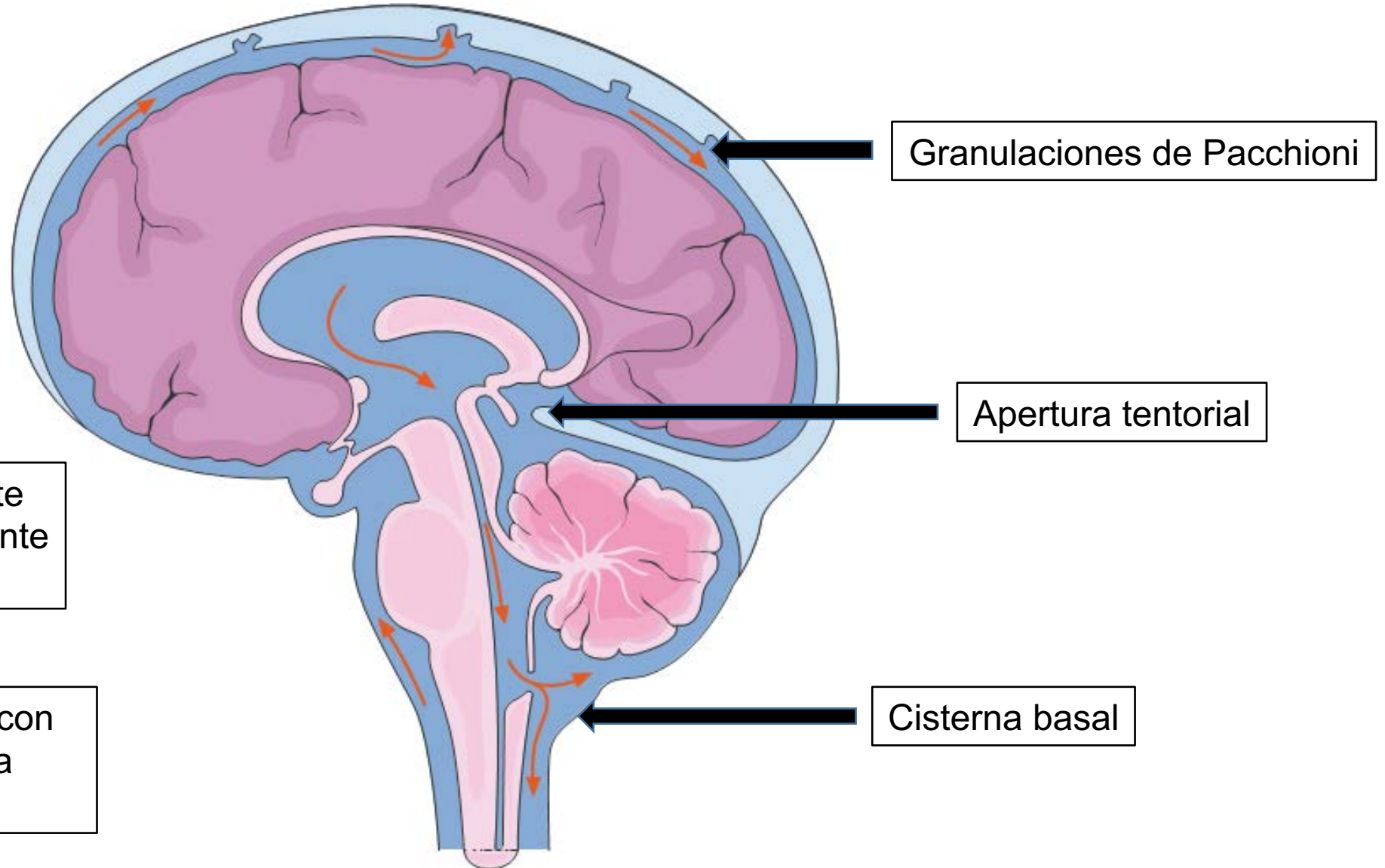
* follows the scoring system based on the consensus uniform clinical case definition found in Marais et al [4].



Algoritmo diagnóstico Meningitis tuberculosa y VIH



Meningitis tuberculosa



Meningitis tuberculosa

Complicaciones

- Hidrocefalia 21%
- Tuberculomas 10-33 %
- Isquemia 37%:
 - Principalmente afecta la ACM: 51% cabeza del núcleo caudado, tálamo anteromedial, brazo anterior y rodilla de cápsula interna (zona tuberculosa).
 - Mai et al (India) 37 de 51 casos, infartos microscópico en análisis post-mortem, un tercio de los casos fueron subclínicos.



Meningitis tuberculosa

Técnicas diagnósticas

Adenosin deaminasa (ADA)

- Asociada a diferenciación y proliferación de Linfocitos T
- Producida por corteza cerebral y tejido linfoide
- Se relaciona con daño no específico del SNC y aumento de permeabilidad de la BHE.
- Aumentada en mayoría de infecciones del SNC
- Mayores niveles se relacionan con peor pronóstico en MTB
- Mayor a 8u/l en MTB: Sensibilidad de 59% y Especificidad mayor a 96%.

Ensayo de liberación de Interferón Gamma (IGRA):

- Sensibilidad en sangre de 78% y en LCR de 77%
- Especificidad en sangre de 61% y en LCR de 88%
- La especificidad depende del volumen de LCR (mayor de 2ml)

Técnicas microbiológicas clásicas en LCR:

- Tinción de Zhiel-Neelsen sensibilidad de 37%
- Cultivo en Lowestein-Jensen sensibilidad de 45-52%



Meningitis tuberculosa

Técnicas diagnósticas

Xpert MTB/Rif:

- Técnica de PCR para ***Mycobacterium tuberculosis complex*** (gen rpoB)
- OMS desde 2010 lo propone como técnica diagnostica para Tuberculosis en muestras respiratorias
- OMS desde 2013 queda validada como técnica diagnostica en LCR
- OMS la plantea como primera técnica diagnostica en el estudio de MTB,
- Sensibilidad del 60% en LCR y especificidad de 94-99%
- Sensibilidad aumenta entre 10-80% en pacientes infectados por VIH
- Sensibilidad directamente relacionada al volumen de la muestra
- Xpert MTB/Rif negativo no excluye el diagnóstico



Meningitis tuberculosa

Técnicas diagnósticas

Xpert MTB/Rif:

- 3 estudios de cohorte evaluaron rendimiento de Xpert para diagnóstico de MTB.
 1. En 27 casos la sensibilidad aumento de 67 a 82%, estudiando 3ml VS 1ml de LCR respectivamente.
 2. Sensibilidad de Xpert Vs técnicas clásicas (cultivo y microscopia), 40% y 20% respectivamente, en 78% de los casos menor o igual a 2ml de LCR.
 3. En 18 casos, sensibilidad de Xpert de 72% en LCR (centrifugado, media de 6ml con rango de IQR de 4-10ml) Vs sensibilidad de 28% para 2ml de LCR.
- Patel et al, Sensibilidad de 82% Vs 47%, estudio de 3ml Vs 1ml de LCR respectivamente.
- Nhu et al, Sensibilidad de 23% y 88% pre y post centrifugado (2 ml), respectivamente.

Mai N, Et al. Curr Opin Infect Dis 2017, 30:123 – 128
Bahr N, Et al. Clinic Infect Dis.2016, DOI: 10.1093/cid/ciw083
Nhu NT, et al. J Clin Microbiol 2014; 52:226–33.
Patel VB, et al. PLoS Med 2013; 10:e1001536.
Bahr N, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2015; 19:1209–15.
Metcalf T, et al. 2018, PLoS ONE 13(6): e0198695.



Meningitis tuberculosa

Técnicas diagnósticas

RESEARCH ARTICLE

Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis

Tatiana Metcalf^{1,2*}, Jaime Soria^{2,3}, Silvia M. Montano⁴, Eduardo Ticona³, Carlton A. Evans^{5,6}, Luz Huaroto³, Matthew Kasper⁴, Eric S. Ramos⁶, Nicanor Mori², Podjanee Jittamala¹, Kesinee Chotivanich¹, Irwin F. Chavez⁷, Pratap Singhasivanon⁷, Sasithon Pukrittayakamee¹, Joseph R. Zunt^{8,9,10,11}

1 Department of Clinical Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand, **2** Northern Pacific Fogarty Global Health Fellowship Program, National Institutes of Health, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, **3** Department of Tropical and Infectious Diseases, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Peru, **4** US Naval Medical Research Unit No. 6, Callao, Peru, **5** Section of Infectious Diseases & Immunity, Imperial College London, and Wellcome Trust Imperial College Centre for Global Health Research, London, United Kingdom, **6** Innovation for Health & Development (IFHAD), Laboratory of Research and Development, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru, **7** Department of Tropical Hygiene (Biomedical and Health Informatics), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand, **8** Department of Neurology, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, **9** Department of Global Health, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, **10** Department of Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America, **11** Department of Epidemiology, University of Washington, Seattle, Washington, United States of America

* tatianametcalf@gmail.com



 OPEN ACCESS

Citation: Metcalf T, Soria J, Montano SM, Ticona E, Evans CA, Huaroto L, et al. (2018) Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive

N= 37 Sospecha TBM
30 diagnostico clínico TBM
8 casos confirmados
7 por GeneXpert
88% sensibilidad diagnóstica

Meningitis tuberculosa

Técnicas diagnósticas

Table 3. Diagnostic performance of GeneXpert against culture and smear as the reference standard.

	GenXpert	
	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Culture combined ^a	86% (42–100)	97% (83–100)
MGIT	83% (36–100)	93% (78–100)
LJ	83% (36–100)	93% (78–100)
Ogawa	100% (40–100)	91% (76–99)
ZN smear	100% (16–100)	86% (70–96)

^aCulture combined is comprised of Ogawa modified, MGIT, and LJ results.

- Aprendizajes I

- En la meningitis tuberculosa el estudio citoquímico del LCR puede ser normal o con leves alteraciones, dado el bloqueo del flujo del LCR normal.
- La dificultad del diagnóstico de meningitis tuberculosa está dada por la baja sensibilidad de las técnicas de forma aislada.
- Suma de técnicas diagnósticas en LCR, además de la búsqueda activa de TB en otros parénquimas.
- Xpert MTB/Rif aumenta su sensibilidad en relación al volumen de LCR.
- Se deben extraer a menos 8-10 ml de LCR para búsqueda de *M.tuberculosis*
- Parece razonable realizar la búsqueda de *M.tuberculosis* mediante Xpert MTB/Rif al menos en 6ml de LCR.
- En caso de Xpert MTB en LCR negativo para *M.tuberculosis*, sin diagnóstico alternativo y sospecha clínica de compromiso tuberculoso, repetir el Xpert MTB contemplando el volumen para estudio.



- Aprendizajes II

- Frente a la sospecha de compromiso del SNC por *M.tuberculosis complex* , se debe iniciar rápidamente tratamiento antituberculoso de forma empírica, NO se debe esperar la confirmación microbiológica.
- El tratamiento antituberculoso de la Meningoencefalitis tuberculosa, se debe prolongar al menos 12 meses.
- La segunda fase del tratamiento antituberculoso con isoniacida mas rifampicina, debe ser diario.
- Los glucocorticoides deben de iniciarse conjuntamente con el tratamiento antituberculoso, medida que ha demostrado reducción de la mortalidad y secuelas neurológicas.





Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

