

CASOS CLINICOS

Meningitis tuberculosa: un reto diagnóstico

[Tuberculous meningitis: a diagnostic challenge]

Diego Lozano Durán¹, Alba Molina Ureba², Leona María Manzano Kubandt³

1. Departamento de Pediatría, Hospital Regional Universitario, Málaga, España; 2. Departamento de Pediatría, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España; 3. Departamento de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Costa del Sol, Málaga, España.

Correspondencia: Dr. Diego Lozano Durán / **Email:** dielozdur@gmail.com.

Recibido: 22 de abril del 2024

Aceptado: 03 de enero del 2025

Publicado: 30 de abril de 2025

Palabras clave: meningitis, tuberculosis, hidrocefalia, crisis convulsiva, pediatría

Keywords: meningitis, tuberculosis, hydrocephalus, seizures, pediatrics

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Los autores declaran que se siguió las normas institucionales éticas.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la elaboración de este trabajo.

Reproducción: Para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los autores no proporcionaron declaraciones relativas a políticas de uso o disponibilidad de datos.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20252353

Disponible en:

LatinIndex

LILACS

Revistas Médicas

Resumen

La meningitis tuberculosa es la forma de presentación más devastadora de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, siendo más frecuente en la edad pediátrica. Presentamos un caso clínico de una lactante de 11 meses no vacunada, procedente de un área endémica de tuberculosis, con cuadro de duración no definida de fiebre, vómitos y deterioro neurológico. Tras múltiples pruebas diagnósticas, tratamientos y un traslado hospitalario fue diagnosticada de meningitis tuberculosa iniciándose tratamiento dirigido, pero quedando con secuelas neurológicas marcadas. Este caso demuestra la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología.

Abstract

Tuberculous meningitis is the most devastating form of *Mycobacterium tuberculosis* infection, relatively frequent in pediatric patients. We present a clinical case of an infant of 11-months not vaccinated, who lives in an endemic area of tuberculosis, with fever, vomiting and neurological impairment for an unknown period. After several diagnostics testing, treatments and even a hospital transfer she was diagnosed of tuberculous meningitis, starting specific treatment but having important neurological disabilities. This case show us the importance of early diagnosis and treatment on this disease.

INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por la infección de *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo ácido-alcohol resistente. Su principal vía de transmisión es la respiratoria por inhalación de gotitas contaminadas procedentes de pacientes bacilíferos. Sin embargo, no es la única, encontrando formas mucho menos frecuentes como es la trasmisión congénita a través de la placenta materna.

Los niños cursan con infecciones paucibacilares en la mayoría de los casos, no siendo habitualmente transmisores de la enfermedad. Su principal fuente de contagio suele ser algún familiar [1]. La mayoría de los casos se presentan como enfermedad pulmonar, pero puede afectar otras localizaciones produciendo tuberculosis extrapulmonar como es el caso de la meningitis tuberculosa [2].

La incidencia de tuberculosis a nivel mundial en el año 2022 fue de 10,6 millones de casos, siendo niños 1,3 millones. Presenta una alta morbimortalidad, con un número total de fallecidos en el año 2022 de 1,3 millones, de los cuales 215.000 fueron niños. En Panamá la tuberculosis se considera una enfermedad endémica, con una incidencia de 47 casos por cada 100.000 habitantes considerándose según los criterios establecidos de la OMS como una incidencia media [3].

La afectación del sistema nervioso central (SNC) constituye entre el 7-12% de las formas extrapulmonares [4], representando el 15% de los casos de enfermedad tuberculosa pediátrica presentando una mayor incidencia respecto a adultos (1-5%), apareciendo el 58% de los casos en menores de 5 años, siendo en el rango de edad 2-4 años el más frecuente [5]. La meningitis tuberculosa es con diferencia la manifestación más devastadora de esta enfermedad [6].

CASO CLINICO

Lactante femenina de 11 meses, perteneciente a la etnia Ngäbe originaria de la provincia de Chiriquí, Panamá.

Antecedentes personales: nació por parto vaginal en domicilio, sin control prenatal, ausencia

de vacunas (incluida BCG) y escaso contacto sanitario.

Acudió al hospital de origen por cuadro de fiebre no termometrada y vómitos de duración no definida asociado el último día con rechazo de la alimentación y letargia. Al llegar a urgencias se encontraba hipoactiva con alteración del nivel de consciencia, con escala de coma de Glasgow de 8/15, respiración irregular con desaturación (SatO₂ 88%), palidez generalizada, signos de hipertensión intracraneal con bradicardia (80 lpm) e hipertensión arterial (117/74) y finalmente crisis convulsiva con rigidez de tronco y extremidades, sacudidas sincrónicas de las 4 extremidades a una cadencia de 2 por segundo y mirada desviada a la derecha. Durante la crisis 8 minutos.

Por todo esto, precisó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica, se manejó por vía intravenosa con solución de suero salino hipertónico al 3% con una infusión a 5 mL/kg.

Se administraron fármacos anticonvulsivantes inicialmente con benzodiazepinas (diazepam 0.2 mg/kg y midazolam 0.2 mg/kg) y controlándose con dosis de levetiracetam a 40 mg/kg.

Fue realizada una tomografía computarizada (TC) de cráneo, donde se observó hidrocefalia comunicante, además de hipodensidades periventriculares (imágenes A y B), fue intervenida de urgencias y se colocó una derivación ventricular externa (DVE) con posterior ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Se orientó el diagnóstico como meningoencefalitis de causa desconocida iniciándose tratamiento empírico con ceftriaxona a 100 mg/kg/día, aciclovir 80-90 mg/kg/día y dexametasona 0.8 mg/kg/día en 2 dosis por 2 a 4 días.

El análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró proteinorraquia (105 mg/dL), leucorraquia (27 leucocitos/ μ L) con predominio de monocitos (55%) y glucosa disminuida (46 mg/dL). Se realizó Film-array frente a virus y bacterias en LCR, cultivo de LCR y hemocultivo con resultado negativo. Durante el ingreso mantuvo picos febriles diarios, hipoactividad y alteración del nivel de consciencia por lo que fi-

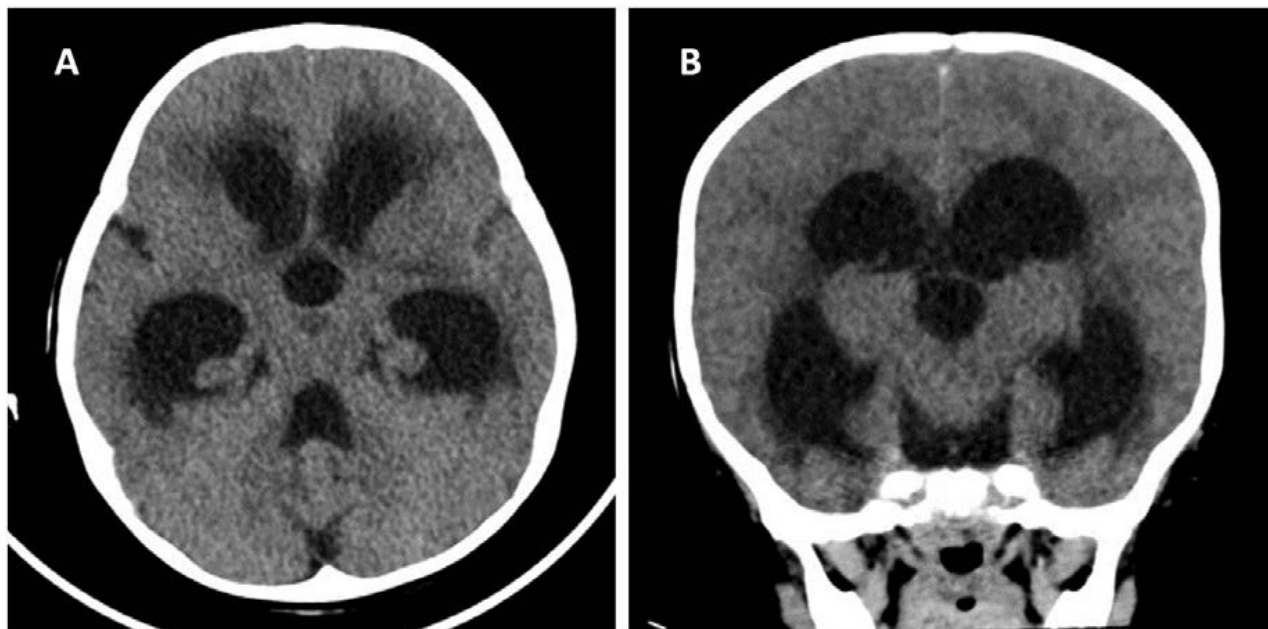
Figure 1. TC de cráneo sin contraste i.v.

Imagen A) Corte axial. Imagen B) Corte coronal. Moderadas hipodensidades en la sustancia blanca periventricular bilateral. Sistema ventricular aumentado de tamaño con hidrocefalia comunicante.

nalmente fue trasladada al hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel (en la capital) tras ingreso durante 8 días.

A su llegada se solicitó valoración por Infectología pediátrica, al no encontrarse la causa del cuadro clínico en el hospital emisor; tras evaluación, revisión de la historia clínica y datos epidemiológicos de la paciente (alta endemicidad de tuberculosis en la Comarca Ngäbe Buglé), de los estudios complementarios (que demostraron hidrocefalia comunicante, hipertensión intracraneal y del análisis del LCR compatible con meningitis aséptica) se sospechó meningitis tuberculosa.

Ante esto se procedió a solicitar cultivo, tinción y PCR para *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de jugo gástrico, LCR, prueba de IGRA (ensayo de liberación de **interferón gamma**) y radiografía de tórax.

En la primera muestra obtenida de jugo gástrico se reportó resultado positivo de PCR para *Mycobacterium tuberculosis* y también una prueba positiva para IGRA. Sin embargo, no fue posible nueva muestra de LCR al presentar problemas de drenaje de la DVE, decidiéndose la retirada por parte de neurocirugía sin sustitución.

Ante la alta sospecha de meningitis tuberculosa se inició tratamiento con isoniacida (H) a 15 mg/kg/día, rifampicina (R) 20 mg/kg/día, pirazinamida (Z) 40 mg/kg/día y etambutol (E) a 25 mg/kg/día vía oral junto a dexametasona 0.6 mg/kg/día vía oral.

No obstante, la paciente al día siguiente del retiro de la DVE presentó cuadro convulsivo con rigidez generalizada y signos de hipertensión intracraneal con bradicardia e hipertensión arterial que precisó nueva intervención urgente para recolocación de DVE, se tomaron muestras de LCR (para cultivo, tinción y PCR) en las que se detectó por PCR la presencia de material genético de *Mycobacterium tuberculosis* sin marcador genético de resistencia a la rifampicina, manteniéndose el mismo esquema de tratamiento.

A nivel neurológico presentaba gran compromiso clínico, con espasticidad de las cuatro extremidades y movimientos coreiformes frecuentes. En la resonancia magnética con infusión intravenosa de gadolinio se encontró infartos isquémicos a nivel de ganglios de la base, tálamo y tronco del encéfalo, con realce leptomeníngeo generalizado y de pares craneales junto a vasculitis de las ramas de los grandes vasos. (imágenes C y D).

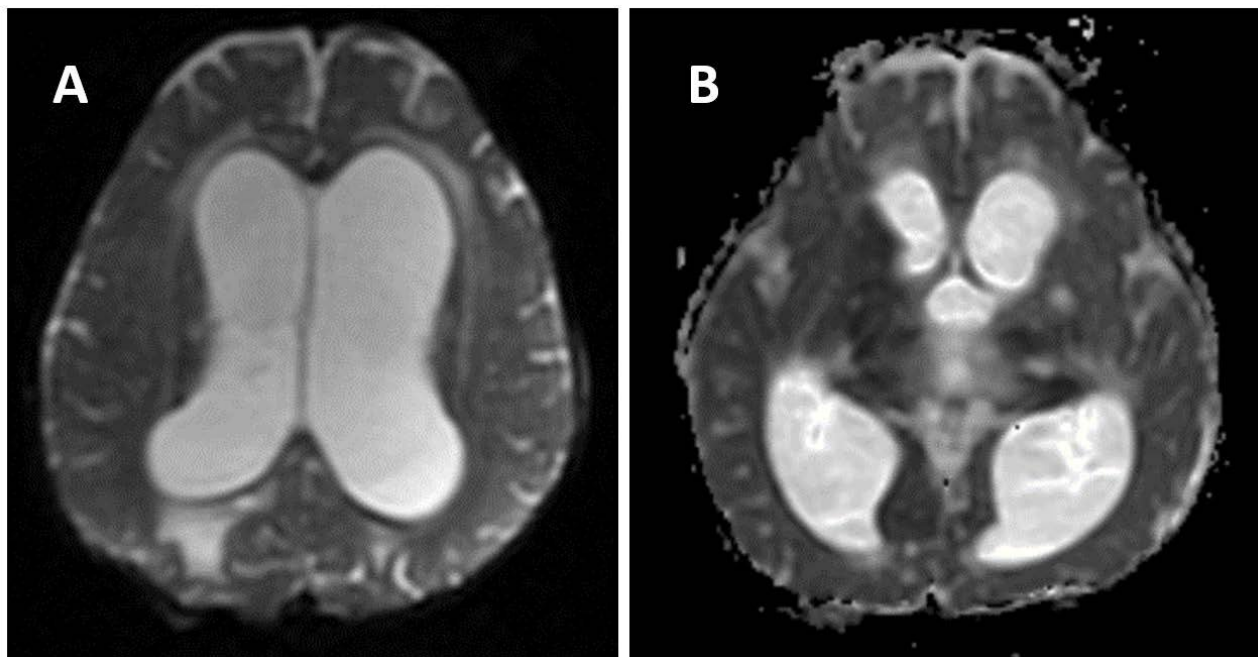
Figura 2. RM de cráneo con infusión intravenosa de gadolinio.

Imagen C) corte axial secuencia T2. Ventriculomegalia y lesiones hiperintensas sugerentes de fuga transependimaria de LCR. Imagen D) Mapa ADC. Infartos en ganglios de la base izquierdos.

Se realizó estudio de extensión, con radiografía de tórax AP y lateral junto a ecografía abdominal sin observar signos de infección por *M. tuberculosis* en otros órganos. Además, se hizo estudio de contactos, presentado uno de los convivientes historia de tos prolongada, PPD de 15 mm y radiografía de tórax con imagen pulmonar cavitada, siendo con alta probabilidad el caso índice.

DISCUSSION

La meningitis tuberculosa es una de las formas de presentación de la infección por un *Mycobacterium tuberculosis* en el SNC, siendo la que conlleva mayor morbimortalidad. Se presenta como la causa más común de TB extrapulmonar después de la afectación ganglionar. Su incidencia es mayor en edades precoces de la vida y en países con alta endemidad de TB llega a ser incluso la primera causa de meningitis [7].

La historia natural de la meningitis tuberculosa comienza con una infección respiratoria que a través de la vía hematogena se extiende al SNC. La entrada de *M. tuberculosis* a nivel pulmonar a través de gotitas infectadas genera

una reacción inflamatoria por parte del sistema inmune innato el cual activa al sistema inmune celular, en los ganglios linfáticos, generando una estimulación de la producción de citoquinas que controlan la infección dejando al bacilo en un estado latente con la formación del granuloma.

Sin embargo, se puede producir una diseminación hematogena a nivel extrapulmonar bien por una bacteriemia transitoria en la infección primaria o por una progresión a enfermedad tuberculosa de una infección latente.

Una vez *M. tuberculosis* llega al SNC se acumula en las meninges generando una lesión tuberculosa. La ruptura de esta lesión libera a este microorganismo al espacio subaracnoideo o al sistema ventricular, provocando una inflamación generalizada de las meninges y una infección granulomatosa. La respuesta inmune generada frente a esta agresión produce un exudado espeso a nivel de la base del cerebro, el cual bloquea la reabsorción de LCR en el espacio subaracnoideo produciendo una hidrocefalia comunicante y elevación de la presión intracraneal. Por otro lado, encontramos una vasculitis obliterante de los pequeños y

grandes vasos que genera lesiones isquémicas a lo largo del cerebro, con especial tropismo de los ganglios basales y una perineuritis que resulta en una parálisis de pares craneales [2].

La clínica de presentación suele ser subaguda, con sintomatología inespecífica, siendo los iniciales cefalea, irritabilidad, fiebre y vómitos. Más avanzada la enfermedad aparecen síntomas más específicos como puede ser meningismo, incremento de la presión intracraneal secundario a hidrocefalia, fontanela abombada, parálisis de pares craneales (los más afectados suelen ser II, III, VI, VII), crisis convulsiva y alteración del nivel de consciencia [6,8,9].

Por tanto, el diagnóstico de esta enfermedad continúa siendo un reto ya que su forma de presentación es similar a otras meningitis. Sin embargo, el diagnóstico precoz va a modificar el pronóstico, siendo fundamental un alto índice de sospecha, una buena historia clínica e investigar contactos con posible fuente de TBC. Lo métodos diagnósticos en los cuales podemos apoyarnos son:

Análisis de LCR: el hallazgo típico es leucorraquia (50-100/uL) con predominio de linfocitos (>50%), elevación de proteínas (>100 mg/dL) y disminución de glucosa (<40 mg/dl) [6,8] Además, la medición de adenosindeaminasa (ADA) en el LCR es de utilidad, valorada en diferentes estudios con una eficacia diagnóstica satisfactoria con puntos de corte de 5-10 U/L [10,8].

Pruebas microbiológicas en LCR

Tinción: visión directa de bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) mediante tinción. Barato y ampliamente disponible, pero con muy baja sensibilidad precisando volúmenes altos de LCR, lo cual es difícil en población pediátrica [11].

Cultivo: tenemos cultivos en medio sólidos (tipo Lowenstein 4-6 semanas) o líquido (tipo Middlebrook 15 días-1mes). Encontrando mejores resultados en medio líquido que en sólido. En la edad infantil tenemos porcentajes bajos de detección debido a la escasa carga bacilar que presentan los pacientes. No obstante, siempre se deben solicitar porque su aislamiento permite estudiar el perfil de resistencias de *M. tuberculosis* [1, 8].

Técnicas moleculares: disponemos de Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra, son test rápidos (aproximadamente 2h) basados en PCR que permiten detectar material genético de *M. tuberculosis*. Son las pruebas diagnósticas más valiosos actualmente y considerados por la OMS como la primera prueba microbiológica a solicitar ante la sospecha de una meningitis tuberculosa, antes incluso que el cultivo. Además, permiten detectar genes de resistencia frente a rifampicina guiando el tratamiento de forma precoz [4, 11].

Neuroimagen: disponemos de Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética de cráneo, siendo superior la resonancia. La tríada más habitual es realce meníngeo basal, hidrocefalia y lesiones isquémicas. El realce meníngeo basal es el hallazgo más habitual y junto a la hidrocefalia son altamente sugestivos de meningitis tuberculosa [12].

El inicio precoz del tratamiento es de vital importancia en la meningitis tuberculosa, debiendo iniciarse de forma empírica cuando se sospeche. El régimen tradicional consiste en una fase inicial intensiva con 4 fármacos (HRZE) durante 2 meses, seguido de una fase de mantenimiento con 2 fármacos (HR) durante 10 meses, siendo la duración total del tratamiento de 12 meses. Durante la fase intensiva además se recomienda administrar tratamiento con glucocorticoides (dexametasona o prednisona) durante 6-8 semanas. Se debe utilizar el rango superior de dosis de los fármacos antituberculosos [6].

A parte de este régimen tradicional tenemos otras alternativas. La primera de ellas es la sustitución de etambutol, debido a la baja penetrancia a nivel del SNC, por etionamida o aminoglucósidos con la misma duración que el régimen tradicional [11].

La segunda opción es el tratamiento intensivo corto propuesto por la OMS. Consiste en tratar durante 6 meses con HRZ y etionamida, régimen ampliamente utilizado en Sudáfrica. Esta nueva recomendación se basa en una revisión sistemática y metaanálisis donde se incluyeron >1000 pacientes observándose menor mortalidad, mayores tasas de éxito del tratamiento, pero mayores secuelas neurológicas entre los supervivientes con el régimen corto que con el régimen tradicional [14,15].

El pronóstico de esta enfermedad en general es malo, en el metaanálisis realizado por Chiang y colaboradores observaron que el riesgo de muerte asociada a esta enfermedad entre los pacientes tratados era de un 19,3% y la probabilidad de sobrevivir sin secuelas neurológicas de un 36,7% [7]. Cuanto mayor es el retraso en el diagnóstico de esta enfermedad peor es el pronóstico, debido a la grave afectación del parénquima cerebral.

Por último, es importante mencionar que la BCG es una vacuna viva atenuada que ayuda a prevenir la TBC en países con alta endemicidad. Existen recomendaciones para administrar esta vacuna a todos niños que nacen en estas regiones. Su eficacia y efectividad varían considerablemente entre los diferentes estudios y poblaciones.

En general, brinda una protección global del 50% contra la enfermedad tuberculosa, teniendo un grado de mayor protección frente a la meningitis tuberculosa y las formas diseminadas durante la edad infantil (65-75%) [16]. En estos países la incidencia de meningitis tuberculosa y TBC diseminada será menor. No obstante, debemos tener en cuenta que continuaremos detectando casos, especialmente en aquellos niños que no han sido vacunados.

CONCLUSIÓN

La meningitis tuberculosa es la forma más devastadora de presentación de la enfermedad por *M. tuberculosis*, generando una alta tasa de mortalidad y discapacidad entre los supervivientes.

La sospecha es fundamental para su diagnóstico, siendo vital para ello los progresos a nivel de técnicas moleculares llevados a cabo en los últimos años, sobre todo en niños.

Ante la duda diagnóstica es esencial empezar el tratamiento de forma empírica, ya que el diagnóstico y el tratamiento precoz cambian el pronóstico de la enfermedad.

Es esencial vacunar con BCG a todos los recién nacidos de países con alta endemicidad con para intentar evitar casos de esta enfermedad fatal.

REFERENCIAS

- [1] Rodríguez Molino P, Santiago García B, Mellado Peña MJ. Tuberculosis pediátrica y tuberculosis congénita. *Protoc diagn ter pediatr*. 2023; 2:369-386.
- [2] Manyelo C, Solomons R, Walzl G, Chegou N. Tuberculous Meningitis: Pathogenesis, Immune Responses, Diagnostic Challenges, and the Potential of Biomarker-Based Approaches. *J. Clin Microbiol*. 2021 Feb 18;59(3): e01771-20. doi: [10]1128/JCM.01771-20.
- [3] Global tuberculosis report [2023] Geneva: World Health Organization; [2023] Licence: CC BY-NC-SA [3]0 IGO.
- [4] Moguel HA, Gutiérrez CZ, Pérez RML, Zarco GAP, Blancas OMH, Duck HE. Análisis epidemiológico de casos de tuberculosis meníngea en el «Hospital para el Niño Poblano» en un periodo de 13 años. *An Med (Mex)*. 2021; 66 (1): 19-24. <https://dx.doi.org/10.35366/99485>.
- [5] Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*. 2019 Aug;150(2):117-130. doi: [10]4103/ijmr.IJMR_786_17. PMID: 31670267; PMCID: PMC6829784.
- [6] WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; [2022]
- [7] Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14:947–957. doi: [10]1016/S1473-3099(14)70852-7.
- [8] Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*. 2019 Aug;150(2):117-130. doi: [10]4103/ijmr.IJMR_786_17. PMID: 31670267; PMCID: PMC6829784.

- [9] Schaaf HS, Seddon JA. Management of tuberculous meningitis in children. *Paediatr Int Child Health*. 2021 nov;41(4):231-236. doi: [10]1080/20469047.2021.1952818. Epub 2021 Nov [16] PMID: [34783305]
- [10] Ye Q, Yan W. Adenosine deaminase from the cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis: A meta-analysis. *Trop Med Int Health*. 2023;28(3):175–85. doi: [10]1111/tmi.13849.
- [11] Donovan J, Thwaites G, Huynh J. Tuberculous meningitis: where to from here? *Curr. Opin Infect Dis*. 2020 jun;33(3):259-266. doi: [10]1097/QCO.0000000000000648.
- [12] Mertiri L, Freiling JT, Desai NK, Kralik SF, Huisman TAGM. Pediatric and adult meningeal, parenchymal, and spinal tuberculosis: A neuroimaging review. *J Neuroimaging*. 2024 Mar-Apr;34(2):179-194. doi: [10]1111/jon.13177. Epub 2023 Dec [11] PMID: [38073450]
- [13] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En Kimberlin D, Barnett E, Lynfield R, Sawyer M (Ed.), *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases* (32nd Ed, pp786-814).
- [14] Sulis G, Tavaziva G, Gore G, Benedetti A, Solomons R, van Toorn T et al. Comparative Effectiveness of Regimens for Drug-Susceptible Tuberculous Meningitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Aggregate-Level Data Meta-Analysis. *Opem Forum Infect Dis*. 2022 Apr 9;9(6): ofac108. doi: [10]1093/ofid/ofac108.
- [15] Solomons R, van Toorn R, Creeswell F, Seddon J. Update on the Treatment of pediatric Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Sep 1;41(9): e393-e395. doi: [10]1097/INF.0000000000003557.
- [16] Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tuberculosis. BCG. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2023. [consultado el 21/03/2024]. Disponible en: <http://vacuna-saep.org/documentos/manual/cap-40>.