

## **SIEMPRE PRESENTE: TUBERCULOSIS**

**Dres. E. Ruiz, N. Aisenberg, L. Manfrin, G. Pereira (editores).**

### **CASO CLINICO**

*Dr. Luis Urrutia\**

Nuevamente nos encontramos bajo esta modalidad virtual durante el ciclo 2020 para discutir dos casos clínicos, sus dificultades diagnósticas y las estrategias terapéuticas implementadas, con la participación de todos ustedes, pediatras clínicos y especialistas de esta institución. Hoy le toca al CIM 43.

*Dr. Lisandro Manfrin\*\**

Desde el CIM hemos elegido estos dos casos clínicos para poner en evidencia todas las otras patologías que siguen estando presentes en la población pediátrica y que han resultado desplazadas del foco de atención por la pandemia por el SARS-Cov2. La doctora Emilia Ruiz, médica asistente de la sala, será la encargada de estas dos presentaciones.

*Dra. Emilia Ruiz\*\*\**

Comencemos con el primer caso. A la guardia del hospital consultaron los padres de un niño de 10 años porque presentaba dolor de cabeza durante las últimas cuatro semanas. La cefalea era holocraneana, opresiva, lo despertaba por la noche, y con vómitos esporádicos asociados. No refería síntomas prodrómicos. Durante la última semana se sumaron registros febriles intermitentes.

Habían tenido una consulta 10 días atrás. Después de una evaluación y una tomografía computada de cerebro, le indicaron seguimiento ambulatorio con pautas de alarma.

Como antecedentes personales, nació de un embarazo controlado, parto por vía vaginal con presentación cefálica a las 40 semanas de edad gestacional. Pesó 3200 gramos. No refería antecedentes perinatales patológicos. Lactancia materna hasta el año, introdujo papillas al sexto mes. Esquema de vacunación completo y desarrollo madurativo acorde a su edad. No refería antecedentes personales patológicos. Y tampoco presentaba antecedentes familiares de relevancia.

Al ingreso, el joven estaba en regular estado general, afebril, hemodinámicamente compensado y somnoliento. Refería un ritmo diurético disminuido en las últimas 12 horas. Peso 28.300 kg (p25). Talla 130 cm (p25-50). PC 53 cm (p50). Al examen físico: FC 55 x', TA 100/60 mmHg, FR 20 x', temperatura axilar 36,5 °C. Pares craneales sin particularidades. Pupilas isocóricas y reactivas. Trofismo y tono musculares conservados, con reflejos osteo-tendinosos presentes y simétricos. No presentaba signos piramidales ni meníngeos.

Los exámenes complementarios del paciente al ingreso mostraron: Hg 12,9 g/dl, Hto 38,7%, GB 6580 mm<sup>3</sup>: NS 77%, L 16%, M 7%. Plaquetas 456.000 mm<sup>3</sup>, PCR 2.2 mg/dl. Suero anictérico, TGO 23 UI/l, TGP 18 UI/l, FAL 290 UI/l. Uremia 35 mg/dl, creatininemia 0.7 mg/dl, Na<sup>+</sup> 123 mEq/l, K<sup>+</sup> 4 mEq/l y EAB: pH 7.40, pCO<sub>2</sub> 39 mm Hg y bicarbonato 21 mmol/l.

\* Coordinador del Área de Emergencia.

\*\* Coordinador del CIM 43.

\*\*\* Médica pediatra internista asistente del CIM 43. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Traía una radiografía de tórax reciente sin evidencia de patología.

Ingresó al sector de reanimación de la guardia donde le realizaron una corrección rápida de sodio por considerar que el niño tenía una hiponatremia sintomática y ...

¿Cuáles son las conductas iniciales que ustedes tomarían con este paciente? Pueden elegir una de las siguientes opciones:

- Realizar punción lumbar y medicar con ceftriaxone por vía endovenosa.
- Realizar punción lumbar, indicar ceftriaxone y aciclovir por vía parenteral y solicitar una nueva tomografía computada (TC) de encéfalo.
- Indicar ceftriaxone por vía endovenosa, obtener una TC encefálica y luego hacer una punción lumbar.

*Dr. Urrutia:*

Invito a votar a nuestro auditorio usando la aplicación instalada en sus teléfonos celulares. ¿Existen preguntas sobre la historia clínica? ¿Desearían conocer otros datos? ¿Querrían hacer algún comentario?

*Dr. Nicolás Afranchino\**

¿Había medio epidemiológico para tuberculosis (TBC)?

*Dra. Ruiz:*

En un interrogatorio dirigido, la madre no refería familiares con diagnóstico o manifestaciones clínicas sospechosas de TBC.

*Dr. David Bes\*\**

La cefalea constituye un motivo de consulta muy frecuente en pediatría. Mientras las cefaleas agudas lo son en las guardias, en los consultorios de los pediatras son los dolores de cabeza episódicos y recurrentes. Debemos estar alertas ante la existencia de una serie de banderas rojas y realizar una neuroimagen prontamente frente a su existencia. Entre ellas debemos considerar a:

- Carácter progresivo en intensidad y/o frecuencia.
- Comienzo reciente de cefalea intensa.
- Aparición matinal.
- Interrupción del sueño.
- Exacerbación con estornudos y/o tos.
- Alteración del estado de conciencia.
- Deterioro cognitivo.
- Presencia de signos de foco al examen neurológico.
- Existencia de edema de papila en el fondo de ojo.

\* Médico pediatra asistente – Servicio de Mediano Riesgo.

\*\* Pediatra asistente – Cuidados Intermedios y Moderados. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

*Dr. Manfrin:*

Complementando lo expresado por el doctor Bes y que aplica especialmente a la población en seguimiento en nuestro hospital, debemos ser minuciosos en la evaluación cuando la cefalea aparece en pacientes con enfermedades neurocutáneas, sistémicas, oncológicas y hematológicas.

*Dr. Bes:*

Me gustaría saber si previamente a obtener la muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), se hizo un fondo de ojo, para conocer si tenía edema de papila. Por otro lado, y considerando que hay muchos profesionales en formación escuchando este ateneo, me parece importante no olvidar hacer una manometría al realizar la punción lumbar en un paciente con estas manifestaciones clínicas.

*Dra. Ruiz:*

Respondiendo al doctor Bes, el fondo de ojo del paciente fue normal.

Coincidiendo con las respuestas dadas por el auditorio, la tercera opción es aquella que hicimos. La nueva TC encefálica, sin contraste, mostraba dilatación simétrica de los ventrículos laterales, leve edema periependimario a predominio de las astas frontales, sin aumento de volumen del tercer ventrículo, y disminución de los espacios subaracnoideos. Estos hallazgos eran compatibles con hidrocefalia e hipertensión endocraneana. No había evidencia de masa ocupante (ver Figura 1).



**Figura 1:** TC encefálica: Dilatación simétrica ventrículos laterales.

También fue hecha una punción lumbar, con presión de apertura de 27 cm H<sub>2</sub>O. El análisis citoquímico del LCR mostraba: aspecto claro, glucorraquia 12 mg/dl (glucemia 90 mg/dl), proteinorraquia 363 mg%, celularidad 326/mm<sup>3</sup> (N 80%, L 20%). Fue enviado material para cultivo de gérmenes comunes, micobacterias y hongos.

Comenzó con ceftriaxone 100 mg/k/día endovenoso.

Con el servicio de neurocirugía se decidió colocar una derivación ventricular al exterior (DVE) con tunelización larga y obtener más volumen de LCR para hacer PCR y cultivo de micobacterias.

*Dra. Andrea Mónaco\**

Este paciente tenía una meningitis subaguda por el tiempo de evolución: un mes. Los gérmenes involucrados son diferentes a aquellos causantes de las meningitis agudas. Las micobacterias y los hongos deben ser considerados, y la TBC es uno de los diagnósticos para pensar siempre en estas circunstancias, porque es la más frecuente entre las enfermedades infecciosas endemo-epidémicas.

Considerando que existía dilatación del sistema ventricular, la criptococosis es otro diagnóstico diferencial. También debíamos agregar a nuestra lista de diagnósticos diferenciales a la histoplasmosis.

Y por último, todos estas alternativas etiológicas posibles obligan a investigar el estado inmunológico del paciente, solicitando al menos una prueba para HIV.

*Dra. Ruiz:*

A las 72 horas el tratamiento antibiótico fue suspendido al no obtener desarrollo de gérmenes comunes en los cultivos y en un paciente que no había sido medicado previamente.

Desde el CIM y pensando en tuberculosis, solicitamos esputos seriados, PPD e hicimos el catastro familiar, con la colaboración de la trabajadora social de la sala. También fue pedida serología para HIV y una resonancia magnética (RM) del encéfalo, sin y con contraste.

Y ahora, una nueva pregunta. ¿Cuál es la estrategia terapéutica antituberculosa para este paciente después del procedimiento? Pueden elegir una de las siguientes opciones:

- a) Tomar conducta antituberculosa expectante.
- b) Iniciar tratamiento antituberculoso con cuatro drogas (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por vía oral más dexametasona parenteral.
- c) Comenzar tratamiento antituberculoso endovenoso con meropenem, amikacina, levofloxacina y etambutol, más dexametasona parenteral.

\* Pediatra infectóloga asistente – Servicio de Infectología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

*Dr. Urrutia:*

Pueden proceder a votar. No sean tímidos.

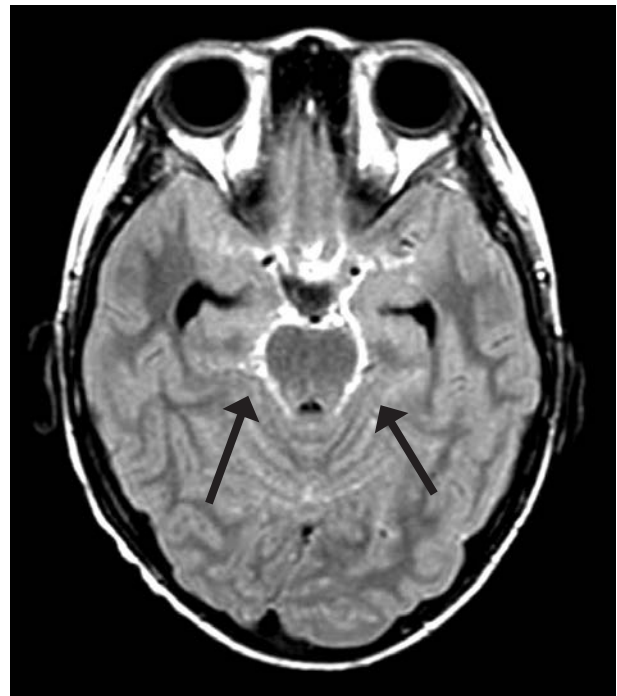
*Dra. Ruiz:*

Dos tercios han elegido la segunda opción y un tercio por comenzar tratamiento antituberculoso parenteral. Gracias por su participación.

Después de colocar la DVE, el paciente mejoró su estado general, aumentó la frecuencia cardíaca y estuvo vigil. Se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por vía oral, asociado a dexametasona. Es decir, elegimos la segunda opción como estrategia terapéutica.

La PPD fue menor a 10 mm y el examen directo de los tres esputos recogidos no mostró bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). No fue identificado ningún conviviente con tuberculosis durante el catastro a la familia.

Al quinto día de internación, en la RM se observaban lesiones hipointensas en T1, que no reforzaban con el contraste, en el territorio de las arterias lentículo-estriadas. Eran compatibles con isquemia secundaria a vasculitis. Además, existían edema periependimario en las astas frontales de los ventrículos laterales y un realce moderado con contraste de las leptomeninges en la región perimesencefálica. Fue asumido como leptomeningitis basal, más evidente en la secuencia FLAIR (ver Figura 2). Todos estos hallazgos eran compatibles con meningoencefalitis tuberculosa (METBC).



**Figura 2:** RM encefálica: Leptomeningitis basal (Secuencia FLAIR).

Hacemos un alto aquí en la presentación para hacer algunas consideraciones. Una METBC era la fuerte presunción diagnóstica en este paciente, basados en la presentación clínica, las características citoquímicas del LCR y los hallazgos en las neuroimágenes. Hasta el momento no habíamos podido hacer diagnóstico microbiológico ni encontrar el foco de contagio entre los familiares. Sin embargo es importante remarcar que en este caso, el vivir en un área endémica era suficiente para sostener el diagnóstico en ausencia del hallazgo de nexo epidemiológico en el catastro familiar y de los convivientes.

**Dra. Nuria Aisenberg\***

Como en este paciente, la presentación de la METBC suele ser subaguda y habitualmente toma más de una semana, siendo en las zonas de alta incidencia, como nuestro país, propia de individuos jóvenes. Entre los síntomas y signos principales, destacan la fiebre, la cefalea, el compromiso de la conciencia, los signos de irritación meníngea y la hiponatremia. Todas estas manifestaciones clínicas estaban presentes en este niño. En algunas publicaciones se advierte lo inhabitual de las convulsiones como forma de presentación. Cerca del 75% de los pacientes con METBC tienen concomitantemente TBC en otra localización, y 60% puede llegar a tener hallazgos radiológicos consistentes con TBC pulmonar.

En 2010, Marais y colaboradores uniformaron la definición de caso de METBC, estableciendo criterios clínicos y determinando tres tipos de acuerdo al nivel de certeza: definitiva, probable y posible, apoyados en un puntaje basado en la clínica, hallazgos en el LCR, imágenes cerebrales y evidencia de TBC en una localización distinta al SNC (ver Tabla 1). Por esta razón, a estos pacientes se les deben solicitar lavados gástricos o esputos seriados y una radiografía de tórax al ingreso.

**Dra. Mónaco:**

El estudio de LCR es una herramienta de laboratorio fundamental para el diagnóstico de METBC. En la Tabla 2 se pueden observar las características del análisis citoquímico del LCR en las series publicadas de Girgis y Thwaiters.

**TABLA 2: CARACTERISTICAS DEL LCR EN MENINGITIS TBC.**

	<b>Girgis N</b>	<b>Thwaiters G</b>
N	857	142
Glucorraquia mg/dl	22 (5-55)	-
Glucosa LCR/sangre	-	0.28 (0.11-0.52)
Proteinorraquia g/L	2.2 (2.14-7.8)	1.9 (0.8-4.9)
Celularidad /mm <sup>3</sup>	437 (30-900)	300 (70-1090)

\* Médica pediatra internista asistente del CIM 43. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

**TABLA 1: CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE MENINGITIS TBC (MARAIS S Y COL.).**

<b>Criterio</b>	<b>Puntaje</b>
clínico	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
LCR	PMC* = 4
Apariencia clara	1
Células: 10-500/mm <sup>3</sup>	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
Imágenes	PMC* = 6
Hidrocefalia	1
Engrosamiento de meninges basales	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de TBC fuera del SNC	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 M. tuberculosis fuera de SNC	4
RPC para M. tuberculosis comercial, positiva, de muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Deben ser confirmados por microbiología, serología o estudio anatómo-patológico	
Pensar principalmente en meningitis por bacterianas. <i>Cryptococcus</i> spp. <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.



La búsqueda de BAAR en el LCR es una técnica sencilla de realizar y es posible incrementar su rendimiento concentrando la muestra. Sin embargo, su sensibilidad es baja.

Desde 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de Xpert MTB/RIF como metodología diagnóstica para tuberculosis pulmonar y en muestras seleccionadas para formas extrapulmonares. No está disponible en nuestro hospital; nosotros remitimos las muestras al Instituto Nacional de Microbiología Dr. Malbrán. Se trata de una prueba molecular capaz de detectar simultáneamente TBC y resistencia a rifampicina en una única prueba de 2 horas, resultando mucho más sensible que la baciloscopia para el diagnóstico de TBC. A veces se puede demorar hasta 72 horas entre instituciones. Si fuera resistente a la rifampicina, la micobacteria debe ser considerada multi-resistente. La sensibilidad es similar al cultivo en medio sólido, que sigue siendo el método patrón. Detecta *Mycobacterium complex*, como por ejemplo *bovis*. Esta metodología nos permite saber antes que se trata de una micobacteria y si es resistente a rifampicina o no, pero solamente el cultivo nos confirma que es *Mycobacterium tuberculosis*. Por esta razón, es fundamental derivar las muestras hacia ambas metodologías diagnósticas: Xpert MTB/RIF y cultivo.

*Dra. Ruiz:*

Desde las neuroimágenes me gustaría comentar que la TC y la RM demuestran alteraciones propias en la METBC que en orden de frecuencia son: engrosamiento leptomeníngeo o aracnoiditis, en especial en relación al polígono de Willis y al área optoquiasmática, como en este niño; abscesos y tuberculomas, infarto cerebral e hidrocefalia, comunicante o no comunicante. Su frecuencia es variable, y la hidrocefalia y el engrosamiento leptomeníngeo fueron las más habituales, presentes en la mitad de los casos aproximadamente. Por otro lado, los tuberculomas encefálicos están presentes hasta en el 10% de los pacientes y los medulares en el 1%. Actualmente, la RM es el método de elección para el estudio de la METBC; siempre debe realizarse con contraste, el cual destaca los engrosamientos meníngeos, sobre todo en etapas tempranas de la infección. Por otro lado, la presencia de infartos cerebrales es más evidente en este tipo de estudio y es propia de los estadios tardíos, llegando a encontrarse en más del 75% de los casos.

*Dra. Mónaco:*

Además, recordemos que los pacientes pediátricos son paucibacilares y es importante contar con muestras representativas en cantidad y volumen. Un LCR inicial negativo no descarta una METBC, resultando necesarias otras tomas de material para llegar al diagnóstico.

*Dra. Ruiz:*

Al quinto día de internación, el paciente evoluciona favorablemente, desapareciendo la fiebre y remitiendo los síntomas.

A los 10 días de internación, continuaba con su mejoría clínica y entre los exámenes de laboratorio de control se recibieron los siguientes resultados: suero anictérico, GOT 340 UI/l, GPT 450 UI/l, FAL 110 UI/l y GGTP 117 UI/l. En esa misma fecha, un primer informe sobre el desarrollo del cultivo para micobacterias en LCR y el resultado de la prueba XpertMTB/RIF, fueron negativos.

¿Qué conducta tomarían en este momento con un paciente con fuerte sospecha clínica de METBC, sustentada en las manifestaciones clínicas, el citoquímico del LCR y las neuroimágenes, pero sin confirmación desde la bacteriología, con signos de hepatotoxicidad probablemente asociada a la medicación? Las opciones planteadas son:

- Suspender el tratamiento por hepatotoxicidad con los resultados de la prueba molecular y el informe de cultivo en LCR negativos.
- Continuar con el mismo esquema de tratamiento por la ausencia de manifestaciones clínicas hepáticas.
- Rotar el tratamiento a un esquema de drogas de segunda línea endovenosas por los signos de laboratorio de hepatotoxicidad.

*Dr. Urrutia:*

Recuerden que pueden hacer preguntas a través del chat. Pueden votar. Agradezco la participación de ustedes, enriqueciendo el ateneo de esta forma.

*Dra. Ruiz:*

El 25% eligió la opción dos y el resto la tercera, que es la correcta. Debemos recordar que las transaminasas del paciente estaban elevadas 10 veces de su rango normal. Por otro lado, en la elección de fármacos debemos considerar el pasaje de la barrera hemato-encefálica.

En un paciente con TBC pulmonar y clínica de hepatotoxicidad, con transaminasas elevadas tres veces, o sin manifestaciones de compromiso hepático pero con enzimas hepáticas aumentadas por cinco, está sugerido suspender el tratamiento antituberculoso. En las formas pulmonares graves y sistémicas, como en este paciente, la indicación es la rotación del esquema.

*Dra. Aisenberg:*

Después de evaluar detenidamente el caso interdisciplinariamente, convencidos de nuestro diagnóstico, decidimos rotar el tratamiento, asumiendo que presentaba una reacción adversa a alguna de las drogas que recibía.

Una reacción adversa a un fármaco es cualquier respuesta nociva, no intencionada, que se produce

a las dosis habituales para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. Cualquiera de las cuatro drogas indicadas para el tratamiento de la TBC en este niño podía estar asociada a reacciones cutáneas. La hepatotoxicidad está ampliamente descrita para la isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Además, la isoniacida puede producir polineuropatía y el etambutol neuritis óptica.

En la experiencia del CIM 43, las reacciones adversas a drogas antituberculosas más frecuentes han sido la hepatotoxicidad y las reacciones cutáneas.

Su manejo inicial implica evaluar la gravedad y dependencia de la dosis, la necesidad de suspensión o no de todos los fármacos y establecer la causalidad de la relación. El ejercicio de una farmacovigilancia activa es un pilar fundamental. En primer término, involucra a todos los agentes del equipo de salud relacionados con la asistencia directa de los pacientes; y en segundo lugar, a un comité de farmacovigilancia que fomente el uso seguro, racional y eficiente de todos los medicamentos, evalúe los eventos y reacciones adversas sin incluir errores de prescripción, y promueva su reporte a ANMAT.

*Dra. Ruiz:*

A la cuarta semana de internación, desde el laboratorio de microbiología informaron el desarrollo en LCR de *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. El diagnóstico de certeza del paciente fue METBC.

*Dra. Mónaco:*

La resistencia a la rifampicina es un problema de salud pública. Afortunadamente hoy no es frecuente en nuestro país, como la magnitud que alcanza en varios países limítrofes.

Cuando está presente impacta en una mayor importancia del catastro familiar y en el tratamiento, no solamente en la elección de las drogas, sino también en la duración del tratamiento. Resulta fundamental la adherencia del paciente. En la METBC pasa del año hasta los 18-24 meses.

*Dr. Afranchino:*

¿Cuál fue el resultado de los cultivos de las secreciones respiratorias?

*Dra. Ruiz:*

Los cultivos de esos materiales fueron negativos.

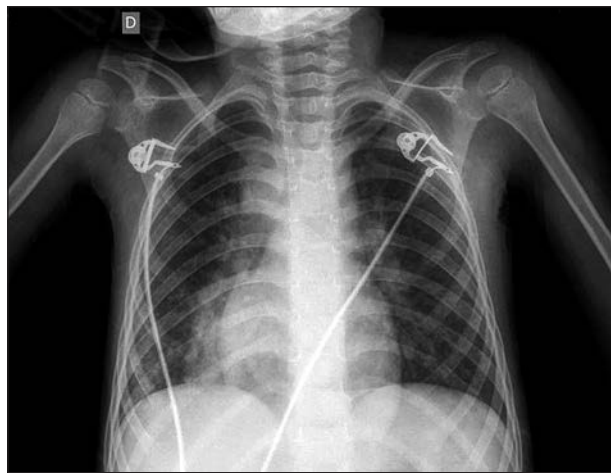
El segundo caso que presentaremos es un niño de 5 años que consultó por fiebre y dificultad respiratoria a la guardia de nuestro hospital. Otras manifestaciones clínicas fueron cefalea aguda, vómitos reiterados e irritabilidad progresiva.

Durante el embarazo la madre recibió tratamiento completo por tuberculosis pulmonar. El plan de vacunación del paciente estaba adecuado para su

edad, tenía buen desarrollo madurativo y no presentaba antecedentes patológicos.

Al examen físico, era un niño en regular estado general, febril, taquipnea leve, muy poco colaborador. Solamente se calmaba en brazos de su madre. Semiología de síndrome de condensación en base derecha, con columna vertebral sonora a la percusión. Abdomen blando, depresible e indoloro, sin visceromegalias. Al examen neurológico, presentaba signos meníngeos.

La radiografía de tórax mostraba una imagen de condensación paracardiaca derecha y ensanchamiento de la silueta mediastinal (ver Figura 3). No había alteraciones en la ecografía abdominal.



**Figura 3:** Rx tórax frente: Condensación paracardiaca derecha y ensanchamiento mediastinal.

No se pudieron medir las presiones de apertura y cierre al realizar la punción lumbar. El análisis citoquímico del LCR mostraba: aspecto claro, glucorraquia 28 mg/dl (glucemia 90 mg/dl), proteinorraquia 122 mg/dl, celularidad 55 /mm<sup>3</sup>, a predominio neutrófilo. Se envió material para estudio virológico y cultivo de gérmenes comunes, micobacterias y hongos.

Desde el ingreso el paciente fue asumido con diagnósticos probables de TBC pulmonar y meningea.

Se obtuvieron tres lavados gástricos para la búsqueda y cultivo de BAAR. Fue pedida serología para HIV.

Al ingreso, en la RM de encéfalo se observaba hidrocefalia, cerebritis y leptomeningitis frontal.

Comenzó tratamiento con ceftriaxone y cuatro drogas antituberculosas,

Al mes de internación, en el laboratorio de microbiología se obtuvo desarrollo en uno de los lavados gástricos de *Mycobacterium tuberculosis*

sensible a isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina.

A los 35 días de internación, el paciente comenzó con fiebre de manera persistente, sin nuevo foco clínico evidente al examen físico. Los exámenes complementarios mostraban anemia microcítica hipocrómica leve, leucocitosis moderada con neutrofilia, trombocitosis, PCR aumentada y hepatograma normal.

*Dr. Bes:*

¿Cuanto tiempo tuvo indicados antibióticos parenterales? ¿Recibía adecuadamente la medicación antituberculosa? Yo propondría repetir la punción lumbar y la RM encefálica. Además de buscar la aparición de una intercurencia infecciosa.

*Dra. Ruiz:*

Desde el ingreso recibía la medicación antituberculosa en forma supervisada; los corticoides estaban en plan de descenso y no en rango de dosis anti-inflamatoria. Quince días de tratamiento antibiótico parenteral tuvo el paciente.

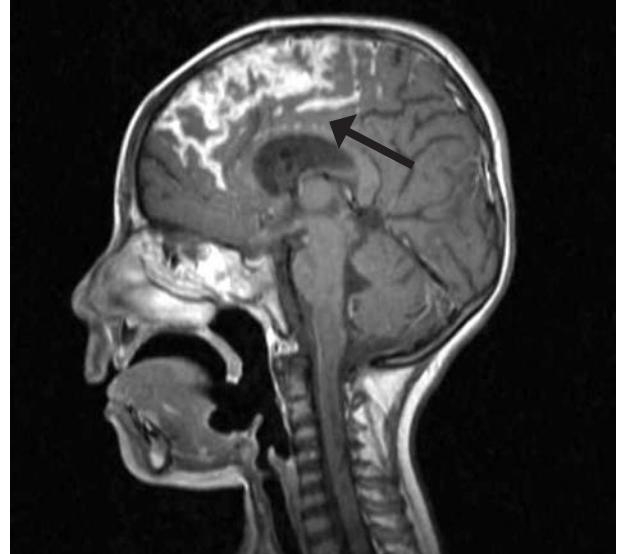
Se tomaron hemocultivos y urocultivo, sin desarrollo microbiológico.

Con la aparición de imágenes patológicas en el hígado y el bazo en una nueva ecografía abdominal, fue pedida una TC de abdomen. En ella se confirmaban los hallazgos ecográficos: dos nódulos hipodensos en hígado y bazo, y adenomegalias múltiples en localizaciones periaórtica y pericava. (ver Figura 4). También en la TC de tórax se observaban adenomegalias mediastinales.



**Figura 4:** TC abdomen: Nódulo subcapsular hipodenso en parénquima hepático.

La RM de encéfalo mostraba mayor engrosamiento y refuerzo con el contraste de las meninges en las regiones frontales, asociadas a desarrollo de lesiones nodulillares hiperintensas con el contraste en la secuencia T1 ubicadas en la sustancia blanca subcortical y en el cerebelo (ver Figura 5).



**Figura 5:** RM encefálica: Leptomeningitis frontal y lesiones nodulillares hiperintensas en sustancia blanca subcortical (Secuencia T1).

¿Qué conducta tomarían ustedes frente al síndrome febril y todos estos hallazgos en el paciente?

- Reiniciar tratamiento antibiótico por sospecha de intercurencia infecciosa.
- Suspender tratamiento antituberculoso ante posible toxicidad por fármacos.
- Rotar esquema de drogas antituberculosas por sospechar falta de respuesta al tratamiento.
- Aumentar dosis de corticoides sistémicos ante sospecha de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI).

*Dr. Urrutia:*

Ahora quiero ver qué atentos estaban. Pueden votar. Pueden acercar sus preguntas por el chat.

*Dra. Ruiz:*

El 25% eligió la tercera opción. No es totalmente incorrecta si pensamos en un paciente impregnado con la posibilidad de un síndrome de mala absorción. Pero en este caso recibía la medicación en forma supervisada y no presentaba vómitos ni diarrea.

Coincidiendo con la mayoría de ustedes, en la sala consideramos la cuarta alternativa como la opción posible: el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI).

titución inmunológica. La persistencia del síndrome febril con los reactantes de fase aguda, sin evidencia clínica ni por cultivos de una intercurriencia infecciosa, junto con el agravamiento de las imágenes en SNC y la aparición de nuevas lesiones en hígado y bazo, fundamentan este diagnóstico.

El SIRI puede ser definido como el empeoramiento clínico y/o radiológico de un paciente con buena respuesta inicial al tratamiento, especialmente reportado en pacientes de corta edad, desnutridos, con linfopenia y PPD negativa. Al recuperar la funcionalidad de su sistema inmunológico, es cuando puede aparecer. Sus diagnósticos diferenciales ya los hemos nombrado: infecciones sobreagregadas, fallas en el tratamiento (por no recibirlo o no absorber adecuadamente) y resistencia a los fármacos empleados.

*Dr. Urrutia:*

¿Qué difícil resulta tomar una conducta en esta situación y sobre todo con estas imágenes?

*Dra. Mónaco:*

En este paciente era importante observar cómo había evolucionado la imagen del SNC. No hubiera sido la primera vez que un paciente tuviera una TBC y un linfoma.

El SIRI es un diagnóstico al que se llega por descarte de todas las otras posibilidades. Todos lo tenemos más presentes en pacientes con VIH, pero también se lo puede encontrar en TBC y criptococosis.

Es controvertido su abordaje terapéutico. Cuando se presenta con pocas manifestaciones clínicas, se puede adoptar una conducta expectante; sin embargo, en la mayoría de las series de casos publicadas se habla del uso de corticoides a altas dosis durante 4 a 6 semanas, para descenderlos gradualmente después. En este caso coincidió la aparición del SIRI con la disminución de los corticoides administrados.

*Dr. Afranchino:*

¿Se hacen dosajes en sangre de las drogas antituberculosas?

*Dra. Aisenberg:*

Nosotros no lo hemos hecho nunca con los pacientes atendidos en la sala, ni tampoco ha sido sugerido por el servicio de infectología.

*Dra. Aisenberg:*

En nuestra región la TBC es endémica. Según el boletín oficial de TBC del Ministerio de Salud de Argentina de 2019, la tasa de infección es de 26.5 por cien mil habitantes en nuestro país, y el 8.8% fueron menores de 15 años, aproximadamente 1000 casos pediátricos. El 30% de ellos

van a presentarse como TBC extrapulmonares, sin que deba existir compromiso inmunológico como se observa en los adultos. La METBC representa el 10 al 15% de las formas extrapulmonares. La mayoría de los casos pediátricos es por contagio intra-familiar.

El CIM 43 tiene internación preferencial de pacientes con TBC bacilíferas. Desde 2005 hasta diciembre 2020, 44 pacientes con METBC estuvieron internados en nuestra sala. El 40% de los casos tuvieron reacciones adversas a fármacos, y 6 pacientes (15%) hicieron el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica, y 4 de ellos lo fueron desde 2015. Las secuelas neurológicas moderadas y graves son sumamente frecuentes (66%) y 21 pacientes desarrollaron hidrocefalia con necesidad de una derivación ventrículo-peritoneal. Hubo 7 pacientes fallecidos en todo este tiempo, y 3 lo hicieron durante la internación inicial.

La instalación precoz del tratamiento en un paciente con METBC disminuye la morbimortalidad.

*Dra. Mónaco:*

Anualmente en el hospital son atendidos entre 100 a 150 niños, niñas y adolescentes con TBC, y aproximadamente el 10% tienen METBC.

La TBC es una enfermedad social. Es fundamental incluir a las trabajadoras sociales para poder gestionar adecuadamente el catastro de cada grupo familiar.

*Dr. Manfrin:*

A la luz de lo expuesto se concluye que el diagnóstico de METBC sigue siendo difícil y que se debe dar un peso importante a las manifestaciones clínicas, las características del LCR e, idealmente, contar con test diagnósticos por biología molecular para tener una mayor certeza. La decisión del inicio de tratamiento debe ser consensuada pero siempre privilegiando conductas activas cuando existe una sospecha fundada, así no contemos con todos los elementos necesarios para decir que el paciente que estamos atendiendo tiene una METBC. Al momento de tratar debemos seleccionar la mejor opción con drogas con buena penetración al sistema nervioso central, en esquemas con cuatro drogas, y siempre con corticoides inicialmente. Debemos estar atentos a la probabilidad de cepas resistentes y las toxicidades que pueden generar estos fármacos, como fue en el primer caso que expusimos.

Son pacientes difíciles en muchos aspectos y con largas estancias.

*Dr. Urrutia:*

Muchas gracias a todo el equipo del CIM 43 y nos encontramos en dos semanas en este mismo espacio de los jueves, que ya lleva tres décadas ininterrumpidas en nuestro Hospital Garrahan.



## DIAGNOSTICOS FINALES

**Caso 1:** Meningoencefalitis tuberculosa resistente a rifampicina en huésped inmunocompetente. Reacción adversa a drogas antituberculosas.

**Caso 2:** Tuberculosis pulmonar y meníngea. Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica.

## LECTURA RECOMENDADA

- Lasso B. M. Meningitis tuberculosa: Claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infectol* 2011; 28: 238-47.
- Enberg M, Quezada M, de Toro C, Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos. *Rev Chil Infectol* 2006; 23:134-9.
- Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults y the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect* 2008; 136: 1455-62.
- Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. *Mycobacterium tuberculosis*. En Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. 7th Edition 2010 Churchill.
- Marais S, Thwaites G, Schoeman J, Török M, Misra U, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803-12.
- Girgis N, Sultan Y, Farid Z, Mansour M, Erian W, Hanna L. Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit N° 3- Cairo, Egypt, from 1976-1996. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 28-34.
- Thwaites G, Chau T, Stepniewska. Diagnosis of adult TBC by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287-92.
- Öztoprak I, Gümüş C, Öztoprak B, Engin A. Contrast medium-enhanced MRI findings and changes over time in stage I tuberculous meningitis. *Clin Radiol* 2007; 62: 1206-15.
- Shukla R, Abbas A, Kumar P, Gupta R, Jha S, Prasad K. Evaluation of cerebral infarction in tuberculous meningitis by diffusion weighted imaging. *J Infect* 2008; 57: 298-306.
- Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society: Guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* 2009; 59: 167-87.
- Mai N, Thwaites G. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis meningitis. *Curr Opin Infect Dis*, 2017; 30: 123-8.
- Bourgi K, Fiske C, Sterling T. Tuberculosis meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19(11): 39.
- Mandal N, Anand PK, Gautam S et al. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: an insight review. *Crit Rev Microbiol*, 2017; 43(4): 466-80.
- Mezcocow, A. Thakur, K. Vinnard, C. Tuberculous meningitis in children and adults: new insights for ancient foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* ; 17(11): 85.
- Palmero D, Cruz V, Museli T, Pavlovsky H, Fernández J, Waisman J. Reacciones adversas a fármacos en tuberculosis multirresistente. *Medicina (B Aires)*. 2010; 70(5): 427-33.
- Nagarajana S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018; 18: 000-000.
- Thampi N, Stephens D, Rea E, Kitai I. Unexplained deterioration during antituberculous therapy in children and adolescents: clinical presentation and risk factors. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(2):129-33.
- Olive C, Mouchet F, Toppet V, Haelterman E, et al. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(5):446-9.
- Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nuñez Cuadros E, Mesa Fernández A, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016; 51: 15-8.
- Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 803-9.