

Meningitis tuberculosa: un desafío diagnóstico en pediatría

Tuberculous meningitis: diagnostic challenge in pediatrics

Constanza Bay¹, María José Rodríguez², Paulina Tejada³, Teo Feuerhake⁴, Juan Pablo Cruz⁵, Nicole Le Corre⁶ y Guiliانا Córdova⁷

¹Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

²Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedio Pediátrico, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

³Unidad de Neurología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁵Unidad de Neuroradiología, Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁶Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁷Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedio Pediátrico, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

No hay conflicto de interés que declarar.

Sin fuentes de financiamiento.

Recibido: 3 de marzo de 2022 / Aceptado: 29 de julio de 2022

Resumen

La meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* es infrecuente en pediatría y su diagnóstico definitivo representa un desafío clínico. Presentamos el caso de un lactante de dos años, que presentó un cuadro de meningitis crónica. Se logró el diagnóstico tras la sospecha imagenológica y la confirmación tras la búsqueda seriada del complejo *M. tuberculosis* por RPC en LCR y en biopsia de tejido cerebral. A pesar de sus complicaciones, el paciente respondió favorablemente al tratamiento antituberculoso. En Chile, la tuberculosis es infrecuente en niños y los síntomas son generalmente inespecíficos. Los hallazgos en RM cerebral asociados a alteraciones del LCR permiten sospechar el compromiso meníngeo precozmente. Se recomienda iniciar el tratamiento antituberculoso empírico ante la sospecha, ya que mejora el pronóstico. A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la meningitis tuberculosa sigue teniendo una alta tasa de complicaciones y un pronóstico ominoso.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*; meningitis tuberculosa; meningitis crónica; tuberculosis pediátrica; tuberculosis meníngea.

Abstract

Mycobacterium tuberculosis meningitis is rare in the pediatric population and its definitive diagnosis represents a clinical challenge. We present the case of a 2-year-old infant with chronic meningitis. Diagnosis was accomplished by suggestive radiological findings and serial search for *M. tuberculosis complex* by real-time polymerase chain reaction (qPCR) in cerebrospinal fluid (CSF) and in brain tissue. Despite the complications, the patient evolved favorably with the tuberculosis treatment. In Chile, tuberculosis is a rare disease in children and symptoms are generally nonspecific. Brain MRI findings associated with CSF alterations allow early suspicion of MTBC. Start of empirical antituberculosis treatment upon suspicion is recommended given it is associated with better prognosis. Despite diagnostic and therapeutic advances, MTBC continues to have a high complication rate and an ominous prognosis.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; tuberculous meningitis; chronic meningitis; pediatric tuberculosis; meningeal tuberculosis.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad endémica en el mundo, aunque menos frecuente en niños. Globalmente, la OMS estima que 10 millones de personas desarrollaron TBC en 2019, de las cuales 11% tenían menos de 15 años, y medio millón son adolescentes

(15-19 años)^{1,2}. Sin embargo, la pandemia por COVID-19 conllevó una caída en la notificación global de casos nuevos de 7,1 en 2019 a 5,8 millones en 2020³. Mas aun, se estima que los programas nacionales de TBC solo notifican la mitad de los casos pediátricos, con una gran brecha en la detección². Por otra parte, el incremento de la movilidad de las familias, desde países con alta prevalencia de TBC,

Correspondencia a:

Guiliana Cordova Lazo
gcordova@med.puc.cl

posiblemente ha influido en el aumento de casos en países con baja incidencia.

En niños, la TBC extrapulmonar es más frecuente que en el adulto, desde 24 a 69% de todas las formas de presentación en pediatría⁴. El compromiso del SNC se presenta en 1-5% de los casos de TBC y hasta 10% en inmunocomprometidos^{5,6}. Esta afectación puede manifestarse de distintas formas clínicas, siendo una de ellas, la meningitis granulomatosa. Dado lo infrecuente de esta presentación y la inespecificidad de sus síntomas, la sospecha es baja, lo que retrasa el diagnóstico y tratamiento, empeorando el pronóstico del paciente⁴.

Presentamos el caso clínico de un niño con tuberculosis meníngea, destacando la dificultad diagnóstica y manejo.

Caso clínico

Lactante varón de 2 años 4 meses, sin antecedentes mórbidos, con esquema de vacunación completo, y residente en área urbana de Santiago. Tenía historia de fiebre hasta 38,5 °C axilar, coriza y dolor abdominal, al que se agregaron náuseas y vómitos post-prandiales intermitentes de tres semanas de evolución. Consultaron en múltiples oportunidades, recibiendo manejo sintomático. Estuvo asintomático por cuatro semanas, apareciendo nuevamente vómitos, más frecuentes y explosivos, compromiso del estado general y episodios de somnolencia intermitente, que llevó a la familia a reconsultar.

En el Servicio de Urgencias, se describió deshidratado, sin otros hallazgos. Entre los exámenes generales, tenía una hemoglobina 12,4 g/dl, leucocitos 6.900 céls/mm³, PCR normal, RPC para SARS-CoV2 negativa, y orina completa normal. Se complementó el estudio con una ecografía abdominal y una radiografía de tórax, ambas informados como normales. El primer día de internación presentó signos de mala perfusión, hipertensión, bradicardia, y una crisis convulsiva clónica del hemisferio izquierdo con compromiso de conciencia, por lo que fue trasladado a la unidad de paciente crítico. Se realizó una TC cerebral que mostró signos de hidrocefalia, atrapamiento del ventrículo lateral derecho (VLD), ventriculitis y plexitis coroidea derecha, obstrucción de drenaje del ventrículo lateral izquierdo (VLI) y signos de hipertensión endocraneal (HTEC) con desviación de la línea media y herniación uncal derecha (Figura 1). Un EEG mostró ausencia de actividad epileptiforme y crisis eléctricas. Se inició tratamiento empírico con vancomicina, ceftriaxona y aciclovir i.v. Se instaló una derivación ventricular externa (DVE) y se inició manejo farmacológico para la HTEC y medidas de neuroprotección. El LCR era inflamatorio de predominio linfocitario, con proteinorraquia, hipogluco-rraquia y adenosin deaminasa (ADA) elevada (Tabla 1). Frente a estos hallazgos, se solicitó un panel molecular

ampliado de encefalitis y meningitis, incluyendo una RPC en tiempo real para complejo *Mycobacterium tuberculosis* en LCR, con resultados negativos (*M. tuberculosis* complex - *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti* - GeneXpert® Cepheid®). Se realizó una RM encefálica que confirmó la presencia de una ventriculitis y plexitis coroidea derecha, hidrocefalia y extensión de cambios inflamatorios en VLD y tercer ventrículo, con baja señal en T2 del plexo coroideo, signos sugerentes de una infección granulomatosa. Además, mostró alteración de la señal parieto-occipital-mesial, hipocampal y talámica derechas y signos de HTEC, orientando a una encefalitis vs. cambios peri-ictales (Figura 1). Se suspendió aciclovir y se solicitó una RPC universal para hongos y bacterias en LCR y estudios serológicos para SARS-CoV-2, CMV, VEB, *Brucella*, *Bartonella* y VIH, todos negativos.

Al octavo día de hospitalización, presentó un nuevo deterioro, con empeoramiento del compromiso de conciencia cuali y cuantitativo. Se pesquisó una hiponatremia de 119 meq/l, evolucionando como un síndrome perdedor de sal. Se realizó una TC cerebral de control, que informó progresión del compromiso parenquimatoso adyacente al VLD, con pérdida de la diferenciación cortico-subcortical parietal, occipital, hipocampal y temporal, asociado a compromiso talámico bilateral, frontobasal y de giros rectos. Una RM encefálica confirmó un extenso compromiso meningovascular con infartos múltiples en territorios basales (mayor en territorio posterior derecho), no evidenciados previamente. Se repitió el estudio de LCR, ampliándose el estudio etiológico a otros virus, bacterias atípicas y hongos, con resultado negativo (Tabla 1). Se efectuó QuantiFERON-TB Gold In-Tube® (QFT-GIT) en dos oportunidades para mejorar su rendimiento, también negativos.

Evolucionó con compromiso fluctuante de conciencia cuali y cuantitativo. El estudio de encefalitis autoinmune resultó negativo. Un nuevo estudio de LCR mostró una disminución de la proteinorraquia y recuperación de la glucorraquia. En el día 13 de estadía, durante la instalación de derivativa ventrículo peritoneal (DVP), se tomó una biopsia de tejido endimario.

En base a los hallazgos imagenológicos sugerentes de una infección granulomatosa, se manejó como una tuberculosis meníngea, iniciando tratamiento empírico con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, asociado a dexametasona (0,3 mg/kg/día) y aspirina (75 mg/día). Se repitió la RPC del complejo *M. tuberculosis*, en una muestra congelada de LCR ventricular del día 11, que fue positiva. El estudio anatomopatológico de la citología de LCR informó pleocitosis mononuclear e inflamación granulomatosa no caseificante, y el del tejido endimario, granulomas necrosantes de tipo tuberculoideo, con tinciones de Ziehl-Neelsen y Kinyoun negativas. Se realizó una RPC en tejido fijado en formalina e incluido

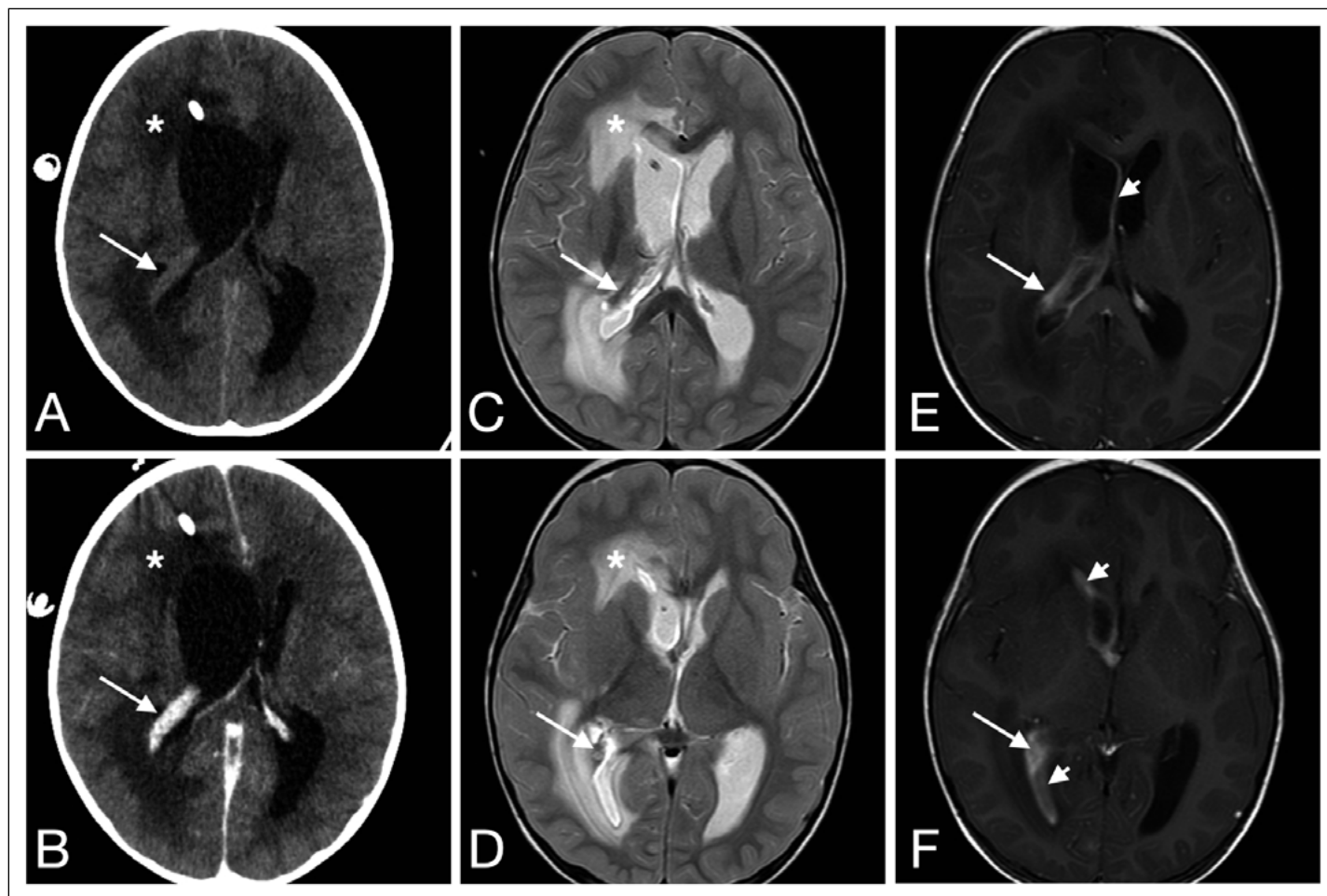


Figura 1. TC de cerebro (A) sin contraste y (B) con contraste, RM de cerebro cortes axiales (C, D) ponderados en T2 y (E, F) ponderados en T1 con contraste. La TC muestra dilatación y atrapamiento del ventrículo lateral derecho, con aumento de tamaño y densidad del plexo coroideo, el que muestra alteración de su estructura con pérdida de las vellosidades (flecha en A y B). La RM muestra disminución de señal en T2 del plexo coroideo con un patrón de refuerzo anormal en T1 con contraste (flechas en C-F), asociado a signos de ventriculitis caracterizados por refuerzo anormal del epéndimo del ventrículo lateral (punta de flecha en E, F). Hipodensidad en TC e hiperintensidad T2 de la sustancia blanca periventricular del hemisferio cerebral derecho (*en A-F). Las imágenes son diagnósticas de una plexitis coroidea con ventriculitis, y la baja señal en T2 del plexo coroideo es sospechosa de una infección granulomatosa.

en parafina, que resultó positivo para RPC complejo *M. tuberculosis*-*M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. microti* y *M. pinnipedii*-qRPC, equipo Rotor gene Q, Artus® *M. tuberculosis* complex RG PCR Kit (Qiagen). Con estos resultados se confirmó el diagnóstico de una meningitis por micobacterias. Se intentó realizar secuenciación para determinar la especie, sin embargo, no se logró amplificar material genético de la muestra. Se completó el estudio de TBC diseminada, con TC de tórax, baciloscopias y cultivos de Koch en orina, esputo, aspirado gástrico, y hemocultivos para micobacterias, todos negativos. Además, se realizó una RM corporal total que descartó focos de osteomielitis.

Paralelamente, se solicitó estudio de TBC a los padres y

contactos estrechos, con QTF-GIT y radiografía de tórax, que fue negativo. Al interrogatorio dirigido, la familia había tenido contacto con inmigrantes recientes de países con alta prevalencia de TBC, y el paciente había estado en una feria animal tres meses antes del inicio del cuadro clínico, donde tuvo contacto estrecho con terneros, vacas y un camélido.

Tras 10 días de tratamiento antituberculoso, se efectuó estudio de LCR de control que mostró una recuperación significativa de los parámetros citoquímicos (Tabla 1). Debido a la etiología de la infección, se realizó estudio inmunológico con recuento de inmunoglobulinas, complemento y subpoblaciones linfocitarias que fue normal, así como anticuerpos antinucleares, anti DNA y ENA que

Tabla 1. Estudio de líquido cefalorraquídeo de un caso de TBC meníngea

Fecha	Leucocitos céls/ml %LF	Hematíes céls/ml	Proteínas mg/dl	Glucosa mg/dl	Tinciones	Biología molecular	Cultivos
Día 1	50 / 78%	20	279,7	16	Gram NSOB Ziehl-Nielsen (-) Tinta china (-)	Panel meningitis /encefalitis (-) ADA 15	CC (-) Micobacterias (-)
Día 2						RPC micobacterias (-) RPC universal hongos (-) y bacterias (-)	
Día 3	125/ 60%	140	58,8	38	Gram NSOB Kinyoun (-)		CC (-) Nocardia (-)
Día 7	29/ 86%	270	37,1	42	Gram NSOB Calcoflúor (-)	RPC EBV (-) RPC VHS 1 y 2 (-) RPC VVZ (-)	CC (-) Nocardia (-) Hongos (-)
Día 8	167/ 88%	990	30	43	Gram NSOB Calcoflúor (-)	Panel respiratorio viral (-)	CC (-) Hongos (-)
Día 11	9	3.950	35,1	52	Gram NSOB	VDRL (-) RPC VHH6 (-) RPC Parotiditis (-)	CC (-)
Día 18						RPC micobacterias (+) RPC micobacterias (+)	
Día 24	13	30	63,7	48	Gram NSOB	ADA 4	CC (-)

NSOB: no se observan bacterias. ADA: adenosin deaminasa. RPC: reacción de polimerasa en cadena. CC: cultivo corriente. % LF: porcentaje de linfocitos. VHS: Virus herpes simplex. VVZ: Virus varicela zoster. EBV: Virus Epstein-Barr. VHH-6: virus herpes humano 6. (-): negativo. (+): positivo. RPC micobacterias: técnica GeneXpert para *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBc; que incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*), mediante PCR en tiempo real (Genexpert® Ultra) en equipo GeneXpert® Cepheid® por PCR en tiempo real en equipo Rotor gene Q, utilizando el Artus® Mycobacterium tuberculosis complex RG PCR Kit (Qiagen), con certificación IVD-CE.

fueron negativos; y además estudio genético que fue normal. Al mes de hospitalización, el paciente se encontraba vigil, atento y con lenguaje comprensivo adecuado para la edad, sin alteraciones focales al examen neurológico. Actualmente, se mantiene con DVP y continúa con neuro-rehabilitación.

Discusión

El caso clínico presentado ejemplifica los desafíos diagnósticos de la meningitis tuberculosa en pediatría. Es una de las causas principales de meningitis crónica en niños, definida como una inflamación meníngea de cuatro o más semanas de duración⁷. Sin embargo, hasta en un tercio de los casos no se logra obtener la confirmación microbiológica^{8,9}.

El último reporte nacional del año 2020, informó 79 casos de TBC en menores de 15 años, con un 40,5% de localización extrapulmonar. Esto representa un aumento

de 23 casos respecto al año anterior. El factor de riesgo más frecuente fue el contacto de TBC en un 40,4%¹⁰. La última serie publicada en Chile data de 1986, con 14 casos en el Hospital Roberto del Río¹¹. Desde 1999 al 2020, se han notificado 30 casos de meningitis en menores de 18 años, el último en 2020 (Figura 2).

El programa de control y eliminación de la TBC en Chile ha tenido un gran impacto, logrando disminuir la tasa de letalidad a 0,9 por 100.000 habitantes en 2020. Sin embargo, la incidencia ha tenido un alza en los últimos 10 años, con una tasa de 13,3 y 14,4 por 100.000 habitantes al año 2010 y 2019; respectivamente¹². En 2020 se registró una leve disminución de la tasa a 12,4; probablemente por la subnotificación en el contexto de pandemia por COVID-19 y la disminución en las actividades de pesquisa¹⁰. Dentro de los objetivos específicos del programa se incluye la cobertura de vacunación de BCG mayor a 95% en todos los recién nacidos vivos¹³. El último registro informa una cobertura nacional de 98%, manteniéndose sobre 95% en todas las regiones del país¹⁰.

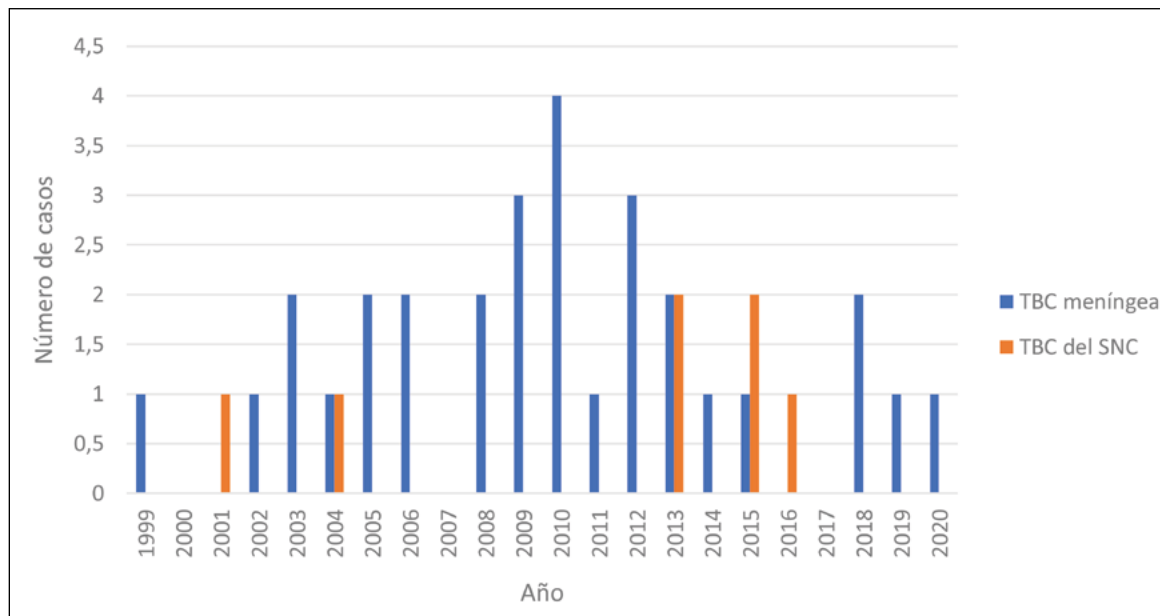


Figura 2. Gráfico de casos de TBC meníngea y del SNC en menores de 18 años en Chile. Fuente: Comunicación directa con el Programa de Tuberculosis del Ministerio de Salud, MINSAL, Chile.

La TBC del SNC adopta tres formas clínicas: tuberculoma intracraneal, aracnoiditis espinal y meningitis, siendo esta última la predominante en el mundo occidental⁶. Habitualmente la TBC meníngea se presenta como un cuadro subagudo de fiebre progresiva. Suele comenzar con un pródromo de malestar general, febrícula y cefalea intermitente, progresando en dos a tres semanas al cuadro de meningitis. En niños predomina la irritabilidad, inquietud, anorexia y los vómitos prolongados, como se presentó en nuestro caso. Además, las crisis convulsivas son más comunes en ellos⁶. Los signos y síntomas neurológicos son heterogéneos y tienen directa relación con la patogenia de la enfermedad¹⁴. El infiltrado exudativo meníngeo y parenquimatoso puede producir encefalopatía, con compromiso agudo de conciencia, movimientos anormales o crisis epilépticas. Si existe una inflamación en organización, puede haber signos de hidrocefalia aguda no comunicante e HTEC, como cefalea, vómitos y alteraciones del tamaño y movilidad pupilar. La arteritis infecciosa secundaria a meningitis basal puede provocar infartos, en un 20 a 40% de los casos en adultos. Estos se localizan predominantemente en los ganglios basales y la cápsula interna, generando trastornos del movimiento extrapiramidales o focalidad motora aguda¹⁴. Tal como se observó en el caso presentado, la hiponatremia persistente en el contexto de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o síndrome perdedor de sal pueden generar compromiso de conciencia durante la progresión de la enfermedad¹⁵.

Existen distintos criterios predictores para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pediatría¹⁵. Solomons y

cols. propusieron un *score* clínico y de laboratorio para la definición de un caso probable, con el propósito del inicio precoz de tratamiento, con una sensibilidad de 74% y especificidad de 97%, en comparación con TBC confirmada bacteriológicamente¹⁶. Nuestro paciente fue categorizado como caso probable, con un *score* de 13 puntos.

El estudio de LCR presenta característicamente apariencia clara y aumento del recuento leucocitario (> 10 céls/ml) con predominio linfocitario ($> 50\%$), sin embargo, puede existir predominio polimorfonuclear, cuando el estudio es precoz⁸. Las proteínas se encuentran elevadas ($> 1,0$ g/l) con disminución de la concentración de glucosa (valor absoluto $< 2,2$ mmol/l y/o tasa LCR-plasma $< 50\%$)¹⁷.

La medición de ADA en LCR puede ser una prueba complementaria útil para el diagnóstico, sin embargo, no es específica, elevándose en otras infecciones bacterianas⁸. Los valores positivos oscilan entre 6 y 11 U/l, con una sensibilidad mayor a 96% y una especificidad menor a 59% para valores sobre 8 U/l¹⁸⁻²⁰.

En relación al estudio diagnóstico específico, el rendimiento de las técnicas de laboratorio actuales no son suficientemente sensibles ni específicas, más aun en niños, como pudimos observar en el caso clínico. La sensibilidad de la tinción de Ziehl-Nielsen en LCR es baja, ya que depende de la carga bacteriana y del operador, pero su especificidad es hasta 98%^{8,18}. El cultivo de LCR en el medio Lowenstein-Jensen tiene una sensibilidad de 45-90%, sin embargo, puede demorar entre seis a ocho semanas^{8,18}.

Los estudios de biología molecular han permitido aumentar la sensibilidad y disminuir el tiempo para lograr un diagnóstico definitivo. La técnica GeneXpert MTB/RIF es un ensayo basado en RPC en tiempo real que permite la detección del complejo (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. africanum*, *M. caprae*, entre otros) y además detectar mutaciones asociadas a la resistencia a rifampicina. Esta técnica en LCR tiene una sensibilidad de 60% y especificidad de 95-100%^{8,18}. Sin embargo, un estudio pediátrico²¹ describió una positividad del GeneXpert en LCR de 21,4% con una sensibilidad de 46,1% y especificidad de 100%, comparado con un *score* clínico ≥ 10 , utilizando como referencia la definición del Consenso Internacional de TBC meníngea²². Como ocurrió en nuestro caso, destacamos la necesidad de repetir los ensayos moleculares, si el cuadro clínico y parámetros del LCR son altamente sugerentes.

La dificultad en detectar *M. tuberculosis* en LCR ha impulsado el desarrollo de técnicas basadas en la respuesta inmune, como los ensayos de liberación de IFN γ (IGRA)s sin embargo, hasta 50% de los pacientes con cultivos positivos tienen IGRA negativo⁸. En el caso de nuestro paciente, aun con dos QTF-GIT negativos, no se puede descartar una infección por *M. tuberculosis*. Una revisión sistemática y metanálisis encontró que la sensibilidad de los ensayos de IFN γ en sangre y LCR fueron 78 y 77%; respectivamente, con 61 y 88% de especificidad²³. Cabe destacar que la mayoría de los estudios fueron realizados en población de alta incidencia de TBC, que utilizaron preferentemente T-Spot.TB y que la especificidad en LCR fue bastante superior al resultado global. Otro metanálisis de estudios pediátricos, con un número reducido de niños menores de cinco años, reportó una sensibilidad acumulada de 89,6% con un LR+ de 18,2 para QFT-GIT²⁴. Estudios con técnicas de QTF iniciales describen resultados indeterminados muy heterogéneos (entre 0-35%) particularmente en niños bajo los 5 años y con inmunodeficiencias²⁵. Un metanálisis posterior, incluyendo QTF-GIT y T-SPOT.TB, reportó 5 y 4% de resultados indeterminados; respectivamente²⁶. La mayor utilidad de esta técnica está dada en niños vacunados, para diferenciar de *M. bovis* BCG, ya que la vacuna no posee los antígenos del IGRA. Este examen refleja exposición a micobacterias y no necesariamente una infección activa²⁵. Se ha analizado el beneficio del testeo seriado con IGRA, sin embargo, su interpretación es un desafío debido a las tasas de conversión y reversión, por lo que aún no hay consenso. Algunos estudios sugieren repetir en individuos con resultados limítrofe (T-spot) o cercano al umbral de corte (QTF 0,35 a 1,0 IU/ml)²⁷.

Los estudios disponibles por sospecha de infección por TBC del SNC incluyen análisis citológico, estudio con biopsia y técnicas complementarias²⁸. Para la citología

se debe recolectar un volumen importante de LCR fresco (≥ 10 ml)²⁹. El hallazgo de granulomas en estudio histopatológico presenta un diagnóstico diferencial amplio. Además, existen distintos tipos de granulomas; uno de ellos corresponde al tipo tuberculoso, caracterizado por un centro necrótico caseificante, una corona de células epiteloideas en empalizada y una infiltración linfoplasmocelular periférica, frecuentemente con células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. Aunque inespecífico, se asocia a la forma productiva de la TBC³⁰. El diagnóstico diferencial de granulomas necrosantes incluye infecciones por *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides* spp y *Cryptococcus neoformans*, entre otros; dentro de las causas no infecciosas se incluyen sarcoidosis, nódulos reumatoideos, por drogas y granulomatosis con poliangeítis, con o sin eosinofilia. La sensibilidad de las tinciones histoquímicas ácido-resistentes como Ziehl-Neelsen o Kinyoun en tejido fijado en formalina e incluido en parafina es de 0-44%³¹. Por otro lado, las técnicas moleculares pueden detectar, diferenciar y caracterizar micobacterias, que no siempre se encuentran disponibles. En el caso presentado se utilizó el kit Artus® *M. tuberculosis* complex, el cual tiene un límite de detección de 0,23 copias de ADN/ μ l al analizarlo con Rotor-Gene 6000, cuya positividad confirmó el diagnóstico. Más aun, los tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina son susceptibles a fragmentación del ADN, lo cual limita su caracterización.

Dentro de los hallazgos inespecíficos en RM, la hidrocefalia es más frecuente en niños que en adultos. La presencia de tuberculomas y el refuerzo leptomeníngeo basal anormal tendría 89% de sensibilidad y 100% de especificidad para el diagnóstico de TBC meníngea en adultos, y en niños la captación de gadolinio (T1-Gad) de la cisterna basal, reflejo del exudado inflamatorio, tendría 90% de sensibilidad y 95% de especificidad¹⁴. En relación a la visualización de infartos, se comprometen territorios irrigados por las arterias perforantes que se originan de segmentos proximales de arterias cerebrales (e.g. arterias lenticuloestriadas y tálamo-perforantes)³². El compromiso de la médula espinal, en general, pasa clínicamente desapercibido y se ha encontrado presente hasta en 76% del estudio imagenológico en niños con hidrocefalia¹⁸. En el caso presentado, las neuroimágenes del paciente evidenciaron un extenso compromiso parenquimatoso, con hidrocefalia, ventriculitis y plexitis coroidea desde su ingreso. Posteriormente, evolucionó con compromiso meningovascular con infartos múltiples en territorios basales, hallazgos sugerentes de una etiología infecciosa granulomatosa, como la TBC.

Dentro de los factores de riesgo de TBC, se describen las inmunodeficiencias. La más característica es el síndrome de susceptibilidad mendeliana a enfermedades micobacterianas (MSMD)³³. El diagnóstico molecular de

MSMD permite ofrecer consejo genético y un beneficio potencial de la terapia con IFN- γ ³⁴. En Chile, se han reportado cuatro casos de enfermedad por BCG, tres de ellos por MSMD asociados al déficit del receptor $\beta 1$ de IL-12³³. En nuestro paciente el estudio inmunológico fue normal, y el panel genético de inmunodeficiencias primarias no evidenció mutaciones genéticas, que incluyó genes asociados a MSMD. Adicionalmente, se realizó estudio de exoma, descartando alteraciones del eje interleuquina (IL) 12/ interferón gamma (IFN- γ) u otras que justificaran mayor estudio.

El tratamiento precoz de la meningitis tuberculosa es esencial para mejorar el pronóstico de la enfermedad. Si la presentación clínico-radiológica es compatible, y otras etiologías han sido razonablemente descartadas, se puede hacer un diagnóstico presuntivo y se debe iniciar tratamiento de forma empírica³⁵. La Norma Técnica Nacional de 2022, recomienda iniciar el esquema primario con cuatro fármacos (isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E)) para todos los casos de TBC. La fase intensiva inicial es al menos 10 semanas-2 meses (2HRZE). Esto incluye los casos de TBC del SNC, pero se prolonga de 4 a 7 meses la fase de continuación con HR, con una duración total de 9 meses (2HRZE/7HR). En ambas fases, los medicamentos se administran en forma diaria, de lunes a viernes¹⁰. La guía de la OMS de año 2022 recomienda, para el tratamiento de la TBC meníngea en niños, un régimen intensivo de 6 meses con HRZE como alternativa al régimen de 12 meses (2HRZE/10HR), este último aun recomendado² (Tabla 2). El esquema acortado es solo válido para casos sin evidencia ni riesgo de resistencia, y sin exposición intradomiciliaria a VIH^{10,36}. Sin embargo, faltan estudios controlados para determinar el esquema óptimo para el tratamiento de la TBC meníngea en niños.

En cuanto a la terapia coadyuvante con corticoesteroides, se ha planteado que podría reducir la inflamación asociada tanto a la infección como al tratamiento, mejorando el pronóstico¹⁸. En una revisión Cochrane, que incluyó estudios con adultos y niños, se observó, en un seguimiento de 3 a 18 meses, una reducción en la mortalidad en 25% en pacientes VIH-negativos, sin efectos en la incidencia de déficit neurológico³⁷. En los estudios se usaron distintos esquemas de corticoesteroides, por lo que se requiere más investigación para establecer el tipo de fármaco y la dosis óptima.

En relación a las complicaciones de la TBC meníngea, el infarto cerebral es la causa más común de déficit neurológico. Existen estudios que sugieren que el tratamiento con aspirina es seguro y que podría mejorar el pronóstico al reducir la incidencia de infartos¹⁸. Una revisión sistemática que incluyó cuatro estudios controlados, dos de ellos en niños, concluyó que no hubo diferencias significativas de mortalidad, pero sí un riesgo menor de nuevos infartos con dosis bajas de aspirina (≤ 150 mg/día)³⁸. Otras complicaciones son: presión intracraneal elevada, isquemia cerebral, hidrocefalia, hiponatremia y crisis epilépticas, las que pueden contribuir a un deterioro del pronóstico del paciente y que requieren alta sospecha diagnóstica y tratamiento oportuno¹⁸.

Pese a su tratamiento, la TBC meníngea en niños tiene un pronóstico poco alentador, con una letalidad entre 5 y 23% y un riesgo de secuelas neurológicas de 54%, mayor cuando el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas^{39,40}. Dentro de las secuelas neurológicas, se describen trastornos motores, sensoriales y cognitivos, parálisis de nervios craneales, crisis epilépticas y alteraciones visuales, entre otras⁸. Entre las secuelas a largo plazo, se encuentran trastornos conductuales, rendimiento escolar bajo, déficit neurológico y epilepsia³⁹.

Tabla 2. Esquema de tratamiento de TBC meníngea en niños

Programa Nacional 2022		OMS 2022		
Fase Intensiva Inicial 2 meses-10 semanas/ 50 dosis Dosis diaria	Isoniacida 10 mg/kg (7-15, máximo 300 mg) Rifampicina 15 mg/kg (10-20, máximo 600 mg) Pirazinamida 35 mg/kg (30-40, máximo 1.500 mg) Etambutol 20 mg/kg (15-25, máximo 800 mg)	Fase Inicial diaria 2 meses Dosis diaria	Isoniacida 10 mg/kg (7-15) Rifampicina 15 mg/kg (10-20) Pirazinamida 35 mg/kg (30-40) Etambutol 20 mg/kg 15-25)	Régimen intensivo 6 meses Isoniacida 15-20 mg/kg + Rifampicina 22,5-30 mg/kg + Pirazinamida 35-45 mg/kg + Etionamida 17,5-22,5 mg/kg
Fase continuación 7 meses Dosis diaria	Isoniacida 10 mg/kg (7-15, máximo 300 mg) Rifampicina 15 mg/kg (10-20, máximo 600 mg)	Fase continuación diaria 10 meses Dosis diaria	Isoniacida 10 mg/kg (7-15) Rifampicina 15 mg/kg (10-20)	

Recomendación MINSAL 2022. Las dosis de los fármacos del esquema primario deberán ajustarse en aquellos pacientes que pesen menos de 45 kg o más de 70 kg, sin sobrepasar las dosis máximas diarias. La norma especifica dosis diarias de lunes a viernes. Recomendación OMS 2022, para niños y adolescentes con TBC meníngea presumiblemente sensible. El extremo superior del rango de isoniazida se aplica a los niños más pequeños. Con niños mayores, el extremo inferior del rango de dosificación se vuelve más apropiado. Tanto el esquema de 12 meses (2HRZE/10HR) como el de 6 meses (6HRZE) están recomendados. Fuentes: MINSAL 2022¹⁰ y OMS 2022².

Conclusión

La TBC meníngea es infrecuente en pediatría y su diagnóstico diferencial es amplio. Requiere un alto índice de sospecha ya que su presentación clínica y alteraciones de laboratorio son inespecíficas. La RM cerebral debe realizarse tempranamente, ya que hallazgos compatibles pueden permitir un diagnóstico precoz. Adicionalmente, las técnicas de biología molecular han permitido aumentar el diagnóstico, con una alta especificidad. Sin embargo, tanto los estudios bioquímicos y microbiológicos del LCR, como los de respuesta inmunológica específica, tienen un menor rendimiento en niños. Por ende, se

recomienda iniciar el tratamiento antituberculoso de forma empírica, lo que permite mejorar el pronóstico de los pacientes.

Agradecimientos: A los equipos de neurología pediátrica, infectología pediátrica, pediatría hospitalaria, inmunología pediátrica, radiología y anatomía patológica del Hospital UC Christus Health y a los laboratorios de microbiología y biología molecular de la Red de Salud UC Christus Health. A todos aquellos que participaron en el manejo y diagnóstico del caso clínico.

Referencias bibliográficas

- 1.- WHO. Global tuberculosis report 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO ed. Geneva: World Health Organization, 2020
- 2.- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization: WHO, 2022
- 3.- WHO. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021
- 4.- Camacho-Badilla K, Camilo-de Amarante E, Martínez de Cuellar C, Castillo-Bejarano J I, Mascareñas-De Los Santos A H, López-López P. Tuberculosis en América Latina y su impacto en pediatría. *Rev Latin Infect Pediatr* 2020; 33: 66-73. <https://doi.org/10.35366/94416>
- 5.- Schaller M A, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central nervous system tuberculosis : etiology, clinical manifestations and neuroradiological features. *Clin Neuroradiol* 2019; 29: 3-18. <https://doi.org/10.1007/s00062-018-0726-9>.
- 6.- Leonard J M. Central nervous system tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2017; 5(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNM17-0044-2017>.
- 7.- Ginsberg L, Kidd D. Chronic and recurrent meningitis. *Pract Neurol* 2008; 8: 348-361 <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.157396>.
- 8.- Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The global neurological burden of tuberculosis. *Semin Neurol* 2018; 38: 226-37. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1651500>
- 9.- Tan T Q. Chronic meningitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003; 14: 131-9. <https://doi.org/10.1053/spid.2003.127230>.
- 10.- Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades (DIPRECE), MINSAL. Norma Técnica para el Control y la Eliminación de la Tuberculosis, Actualización 2021. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis 2022. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/07/2022.06.30_NORMA-TECNICA-TUBERCULOSIS-v4.pdf.
- 11.- Vernal P, Param T, Casar C, Topelberg S. Meningitis tuberculosa. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 255-9 .
- 12.- DIPRECE. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2019. Ministerio de Salud: Gobierno de Chile.
- 13.- DIPRECE. Tuberculosis Informe Situación Chile: 2008-2011. Ministerio de Salud: Gobierno de Chile, 2012.
- 14.- Thwaites G E, Hien Tran T. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160-70. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)01013-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)01013-6).
- 15.- Bhasin H, Goyal M, Sharma S. Advances in the diagnosis and management of tubercular meningitis in children. *Indian J Pediatr* 2020; 87: 26-33 <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03089-x>.
- 16.- Solomons R S, Visser D H, Marais B J, Schoeman J F, van Furth A M. Diagnostic accuracy of a uniform research case definition for TBM in children: a prospective study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 903-8. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0509>.
- 17.- Grobbelaar M, van Toorn R, Solomons R. Lumbar cerebrospinal fluid evolution in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol* 2018; 33: 700-7. <https://doi.org/10.1177/0883073818785553>.
- 18.- Wilkinson R J, Rohlwin U, Misra U K, van Crevel R, Mai N T H, Dooley K E, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 581-98. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>.
- 19.- Xu H-B, Jiang R-H, Li L, Sha W, H-P X. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1382-7.
- 20.- Tuon F F, Higashino H R, Ferreira Lopes M I, Nóbrega Litvoc M, Atomiya A N, Antonangelo L, Munhoz Leite O. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis-a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 198-207. <https://doi.org/10.3109/00365540903428158>.
- 21.- Jyothy A, Ratageri V H, Illalu S, Fattepur S R, Wari P K. The utility of CSF Xpert MTB/RIF in diagnosis of tubercular meningitis in children. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 1089-93. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-03032-0>.
- 22.- Marais S, Thwaites G, Schoeman J F, Török M E, Misra U K, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803-12. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70138-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70138-9).
- 23.- Yu J, Wang Z J, Chen L H, Li H H. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 494-9 <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0600>.
- 24.- Laurenti P, Raponi M, de Waure C, Marino M, Ricciardi W, Damiani G. Performance of interferon-gamma release assays in the diagnosis of confirmed active tuberculosis in immunocompetent children: a new systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 131. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1461-y>.
- 25.- Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, Boddi V, Galli L, Biggeri A, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 335-43. <https://doi.org/10.1177/039463201202500203>.
- 26.- Meier N R, Volken T, Geiger M, Heininger U, Tebruegge M, Ritz N. Risk factors for indeterminate interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculosis in children-a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2019; 7: 208. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00208>.

- 27.- Daley C L, Reves R R, Beard M A, Boyle J, Clark R B, Beebe J L, et al. A summary of meeting proceedings on addressing variability around the cut point in serial interferon- γ release assay testing. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 625-30 <https://doi.org/10.1086/670635>.
- 28.- Glantz M J, Cole B F, Glantz L K, Cobb J, Mills P, Lekos A, et al. Cerebrospinal fluid cytology in patients with cancer: minimizing false-negative results. *Cancer* 1998; 82: 733-9. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980215\)82:4<733::aid-cnrcr17>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<733::aid-cnrcr17>3.0.co;2-z)
- 29.- Cibas E, Ducatman B. Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates. Fifth edition ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- 30.- Chuaqui B, González S. Manual de Patología General. Segunda edición ed: Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 1999.
- 31.- Smithwick R W. Laboratory Manual For Acid-Fast Microscopy: Public Health Service, Center For Disease Control, Bureau of Laboratories, 1976.
- 32.- Misra U K, Kalita J, Maurya P K. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2011; 303: 22-30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.12.015>.
- 33.- Strickler A, Pérez A, Risco M, Gallo S. Enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y deficiencia del receptor b-1 de interleuquina 12. Experiencia clínica de dos casos en una familia y un caso aislado. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 444-51. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400010>.
- 34.- Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet* 2020; 139: 993-1000. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02120-y>.
- 35.- Chin J H. Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 199-205. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000023>.
- 36.- WHO. Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization, 2021
- 37.- Prasad K, Singh M B, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD002244. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002244.pub4>.
- 38.- Rizvi I, Garg R K, Malhotra H S, Kumar N, Uniyal R. Role of aspirin in tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Neurol India* 2019; 67: 993-1002. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266232>.
- 39.- Daniel B D, Grace G A, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res* 2019; 150: 117-30. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_786_17.
- 40.- Chiang S S, Khan F A, Milstein M B, Tolman A W, Benedetti A, Starke J R, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 947-57. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(14\)70852-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70852-7).