

Infeción tuberculosa meníngea (meningitis tuberculosa) en un paciente con sida y la aplicación del GeneXpert como herramienta diagnóstica

Recibido: 11/04/2016 Aceptado: 18/07/2016

Silvia Castro¹, José Barletta¹, Adriana Falak¹, José Valiente¹,
Silvia Tützer², Sara Kaufman², Héctor Pérez¹.

Resumen

La infección por VIH incrementa la posibilidad de contraer tuberculosis; el riesgo resulta mayor para las formas extrapulmonares y dentro de estas, la meníngea. La infección por VIH no modifica las manifestaciones neurológicas pero disminuye significativamente la supervivencia. El método molecular GeneXpert MTB/RIF (CEPHEID, USA), implementado en 2010, es un método de amplificación del ácido nucleico para *Mycobacterium tuberculosis*, en tiempo real, con la determinación adicional de la resistencia a rifampicina.

Caso clínico: paciente con VIH de diagnóstico reciente que manifestó enfermedad consuntiva. El cuadro inicial fue de compromiso pulmonar y luego meníngeo; en ambos casos el método GeneXpert MTB/RIF detectó *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina. Se utilizaron drogas de segunda línea, por la presunción de estar frente a una tuberculosis multiresistente, por definición resistente al menos a isoniacida y rifampicina. Desarrolló hidrocefalia y profundas secuelas.

Conclusiones: este método molecular permitió la detección rápida de la tuberculosis, la implementación de medidas de aislamiento así como control de la infección y el inicio temprano de una terapéutica más eficaz, tanto en la forma pulmonar como meníngea.

Palabras clave: tuberculosis, Xpert MTB/RIF, VIH, sida.

Introducción

La tuberculosis es una causa frecuente de meningitis en países con alta prevalencia de tuberculosis pulmonar, manifestándose esta en forma aislada o acompañando un foco pulmonar o extrapulmonar.

¹ Servicio de Infectología, HGA Dr. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

² Laboratorio de Microbiología, HGA Dr. Juan A. Fernández. CABA. Argentina.

Dirección para correspondencia:

Silvia I. Castro. Servicio de Infectología. HGA Dr. Juan A. Fernández. Cerviño 3356. 1425 CABA. Argentina. Tel: (54-11) 4808-2600 int 1040. E-mail: silinecastro@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:

La autora expresa no poseer conflicto de intereses.

La meningitis suele tener un curso subagudo, manifestándose con cefalea, fiebre no muy alta, náuseas y vómitos (1). Los síntomas persisten desde varios días a varios meses. Puede haber compromiso de pares craneanos, especialmente del par III; otros pares afectados son los II, VI, VII y VIII. También puede aparecer foco neurológico, compromiso del estado de conciencia, signos meníngeos o convulsiones. La causa de los signos focales sería de origen vascular, pudiendo ocurrir hipertensión endocraneana, más frecuentemente, secundaria a hidrocefalia (2).

La tomografía y la resonancia magnética son anormales frecuentemente al inicio del cuadro, mostrando engrosamiento meníngeo, hidrocefalia, exudados en base de cráneo, infartos y tuberculomas.

El Xpert MTB/RIF es una nueva metodología diagnóstica que permite la amplificación rápida de ADN del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), en modo cerrado utilizando un cartucho de un solo uso, con un entrenamiento básico del operador y riesgo en la manipulación semejante al de efectuar una baciloscopia (3). Fue implementado inicialmente por la Organización Mundial de la Salud en 2010, como test diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar multirresistente o tuberculosis pulmonar asociada al VIH. La tuberculosis multirresistente es provocada por cepas resistentes a isoniazida y rifampicina como mínimo y condiciona la efectividad del tratamiento. Requiere tratamiento prolongado, lo cual dificulta la adherencia (4). En nuestro centro, en concordancia con las recomendaciones internacionales, lo utilizamos en pacientes con sospecha de TBC-MDR, pacientes VIH con sospecha de TBC o TBC-MDR y pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa. En forma condicional, también lo utilizamos en pacientes con síntomas respiratorios que persisten más de dos semanas, luego de obtener baciloscopias negativas o placas de tórax sugestivas de tuberculosis pulmonar.

Caso clínico

Paciente de 34 años, masculino, con antecedente de hepatitis B, consumo de tóxicos, etilismo, situación de calle. Ingresó a la guardia el 22/08/15 con disnea CF II-III, pérdida de peso de aproximadamente 5-10 kg, sudor nocturno y ataxia de miembros inferiores.

En la placa de tórax, se observó derrame pleural derecho, radiolucidez de lóbulo superior derecho, patrón retículo-nodulillar bilateral. Posteriormente la tomografía de tórax mostró neumatocele en lóbulo superior derecho, múltiples nodulillos centrolobulillares en

“árbol en brote”, atelectasia de lóbulo medio además de un derrame pleural derecho.

Se tomaron hemocultivos para gérmenes comunes (BACTEC BD, USA) los cuales resultaron negativos y punción pleural, que arrojó 1500 células a predominio mononuclear, glucosa 72 mg/dl, proteínas 4,6 g/dl, albúmina 1,7 g/dl, LDH 2250 U/L. El líquido pleural presentó una coloración de Ziehl Neelsen negativa y cultivo contaminado para micobacterias. Los hemocultivos para micobacterias resultaron negativos, luego de 45 días de incubación. Inicialmente recibió trimetoprima/sulfametoxazol a dosis para *Pneumocystis jirovecii* y corticoides. Se realizó un esputo seriado, tres muestras, con resultado negativo de baciloscopías por coloración de Ziehl Neelsen (ZN); la PCR en tiempo real con el método GeneXpert resultó detectable, con resistencia a rifampicina. Este método molecular fue empleado en la primera muestra de esputo, por su condición de VIH y sospecha de tuberculosis o tuberculosis multirresistente (TBC-MDR).

El paciente comenzó a recibir amikacina, levofloxacina, etionamida, pirazinamida y cicloserina. En Clínica, intercurrió con hematoquezia. Se le realizó una angio-TAC, con resultado negativo y una colonoscopia, que evidenció una úlcera a 15 cm del margen anal. Recibió Ganciclovir IV, suspendiéndolo con la PCR para CMV (negativa). Se recibió el resultado de CD4 de 79 células/mm³, por lo que inició un tratamiento con emtricitabina/tenofovir/efavirenz como esquema de tratamiento antirretroviral. Fue dado de alta el 29/09/15. Reingresó a Emergentología post-ictal el 25/10/15, requiriendo asistencia respiratoria mecánica, por persistir en coma. La punción lumbar arrojó un valor de presión de apertura de 30 cm de agua en líquido cefalorraquídeo (LCR); siendo el análisis físico-químico y citológico del mismo: cristal de roca, proteínas 307 mg/dl, glucorraquia 26 mg/dl, 70 células (60% polimorfonucleares). Inició empíricamente ceftriaxona, aciclovir y fluconazol 400 mg cada 12 horas IV. La antigenorraquia para *Cryptococcus neoformans* fue negativa y el GeneXpert para tuberculosis en LCR fue positivo, con baciloscopia negativa. El electroencefalograma mostró desorganización severa, sin focos ni paroxismos y la tomografía y la resonancia de cerebro presentaron cavidades ventriculares dilatadas. Fue trasladado a Terapia Intensiva en noviembre, colocándose derivación ventrículo-peritoneal. Pasó a Clínica en febrero de 2016, habiendo completado resumidamente cuatro meses con las cinco drogas tuberculostáticas mencionadas y recibiendo levofloxacina, pirazinamida, cicloserina y etionamida como mantenimiento; neurológicamente vigil, con rigidez generalizada y alimentado por sonda enteral.

Discusión

En pacientes con sospecha de meningitis crónica, se debe solicitar en LCR: baciloscopía, coloración de Gram para bacterias, tinta china para hongos y antígenorraquia para *Cryptococcus neoformans*, además del directo para otros hongos o parásitos (2).

La meningitis tuberculosa es una de las formas más graves de manifestación de la tuberculosis, siendo fatal en aproximadamente un 30% de los casos a pesar del adecuado tratamiento y con una probabilidad alta de dejar secuelas profundas. Los pacientes con VIH tienen un riesgo aumentado de adquirir tuberculosis; pero el riesgo de una forma extrapulmonar o dentro de ésta, meníngea es mayor (5).

La sensibilidad del ZN en LCR es baja, entre un 10-60%, y necesita una carga de 10.000 microorganismos por mililitro para dar positiva. Los cultivos tienen una sensibilidad entre 25-75%, demandando entre 2 y 6 semanas de incubación (1).

El Xpert es una PCR en tiempo real, aprobada por la OMS en diciembre de 2010 para el diagnóstico precoz de la tuberculosis y la resistencia a rifampicina, implementándose en nuestro hospital en 2015. Utiliza una reacción en cadena de polimerasa en tiempo real semianidada (PCR) para amplificar la secuencia específica del gen *rpoB*, detectando mutaciones en la región determinante de resistencia a rifampicina. El procesamiento, la extracción del ácido nucleico, su amplificación y la determinación de la resistencia a rifampicina llevan menos de dos horas. Su límite de detección inferior es de 100 CFU/ml (6). La resistencia a rifampicina es un predictor fuerte de multiresistencia (MDR-TB) que involucra micobacterias resistentes a isoniacida y a rifampicina. Esto se debe sospechar en población carcelaria, contactos de pacientes con TBC multiresistente, persistencia de baciloscopía positiva en pacientes bajo tratamiento, en personal de salud y pacientes inmunocomprometidos, como el que describimos.

En nuestro hospital, a la fecha se empleó este método molecular en dieciséis muestras de LCR de pacientes con probable meningitis tuberculosa. Sólo dos pacientes evidenciaron *Mycobacterium tuberculosis* tanto en el Xpert como en el cultivo. Un sólo paciente presentó un LCR con resistencia a rifampicina según el Xpert, siendo esto confirmado posteriormente en el Instituto Malbrán.

Respecto a su validez en muestras respiratorias, existe un estudio publicado en 2010, que reclutó 1730 pacientes analizando muestras de esputo (3). Se deter-

minó para enfermos con cultivo positivo una sensibilidad de 98% con ZN positivo y del 72%, cuando el ZN es negativo. La especificidad fue elevada (99%) y analizando aquellas muestras ZN negativas/cultivo positivas, la adición de una segunda muestra provocó un incremento de la sensibilidad de un 12%. El envío de una tercera, agregó un 5%, con un total de 90% (3).

En una revisión donde se analizó la precisión diagnóstica del Xpert MTB/RIF en muestras no respiratorias, investigando tuberculosis extrapulmonar y tuberculosis pulmonar, se revisaron un total de 6.026 muestras, incluyendo 27 estudios (7). En aquellos donde se comparó contra un cultivo de la misma muestra, la sensibilidad fue muy heterogénea, con un promedio de 83% y la especificidad muy alta, de 98%. La sensibilidad global resultó del 95% para muestras ZN positivas y del 69% para las ZN negativas. Esto varía ampliamente de acuerdo con la muestra considerada: ganglios linfáticos, 96%; tejidos de distintos tipos, 88%; líquido pleural, 34%; aspirado gástrico para pacientes paucibacilares, 78%; líquido cefalorraquídeo 85% y finalmente, para líquidos no pleurales, 67%. Concluyeron que este método presenta una especificidad elevada en la mayoría de los casos extrapulmonares con muestras ZN positivas y de aproximadamente un 66% para aquellos con ZN negativas. El mayor rendimiento ocurrió en LCR y tejidos (7).

Un trabajo analizó el valor del GeneXpert MTB/RIF para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en 379 pacientes en Vietnam (6). La sensibilidad del ZN en pacientes con meningitis tuberculosa fue de 78% y para el cultivo con el equipo MGIT (BD), de un 66% respectivamente. Para el GeneXpert MTB/RIF fue del 59% y adicionándole una etapa de agitación de la muestra, que permite resuspender las bacterias previo a cargar el cartucho, aumentó un 20% más la sensibilidad (6). En nuestro hospital, además de la siembra en MGIT se agrega una siembra en Lowenstein Jensen, con lo que se aumenta sensiblemente el rendimiento de los cultivos, hasta el 90-100%.

La meningitis tuberculosa multiresistente requiere el uso de drogas de segunda línea y las guías de la OMS recomiendan drogas inyectables como la amikacina, la capreomicina junto con una fluoroquinolona como la moxifloxacina, además de por lo menos dos drogas activas más para la etapa inicial de la forma pulmonar. El esquema considera una fase inicial de duración entre 2 a 6 meses que incluye un inyectable y una fase de continuación con medicación oral. La duración como mínimo es de 18 meses, a partir de obtener el primer cultivo negativo, con no menos de 6 cultivos negativos durante este periodo mencionado (4). Para

la forma meníngea el tratamiento debe orientarse por la probable sensibilidad y penetración en LCR (4,8).

En un estudio reciente se evaluaron elementos predictores y de pronóstico de esta enfermedad (9). Los autores concluyeron que un índice de Barthel modificado a la admisión del paciente ≤ 12 , un recuento celular en LCR $> 100/\text{mm}^3$ y exudados en base de cráneo se asociaron en forma significativa con una meningitis tuberculosa definitiva. Por otro lado, la PCR positiva para tuberculosis, un índice de Barthel modificado ≤ 12 y el estadio III, se asocian con un pobre pronóstico. Este último índice de severidad mencionado se define como: el estadio I presenta un Glasgow de 15 sin signos focales; el estadio II presenta un Glasgow de 15 con déficit neurológico (parálisis de nervios craneanos) o *score* de 11-14 y el estadio III conlleva un Glasgow menor a 10 o la parálisis de pares craneanos múltiples, hemiplejía o paraplejía (9).

El índice de Barthel (con modificaciones posteriores) fue diseñado en 1955, para medir la capacidad indi-

vidual para realizar las actividades básicas de la vida diaria. El rango de puntuación va entre 0 (completamente dependiente) y 100 puntos (completamente independiente) (9).

En el caso presentado, el paciente tenía un marcado deterioro inmunológico y mala adherencia al tratamiento inicial, evolucionando tópidamente a pesar del inicio rápido del tratamiento tuberculostático y el tratamiento antirretroviral. El GeneXpert resultó de gran utilidad diagnóstica tanto para el compromiso pulmonar como meníngeo.

El tratamiento empírico es la conducta habitual frente al paciente con probable meningitis tuberculosa y ZN negativo en LCR. Se debe considerar en pacientes con clínica compatible en países de prevalencia alta o en pacientes de riesgo alto en países con baja prevalencia. Las pruebas microbiológicas tienen poco rendimiento, por lo que el Xpert MTB posibilita tener un resultado rápidamente, siendo todavía muy variable la comunicación de su sensibilidad diagnóstica en LCR.

Referencias

- Galán Dávila L, Galán Dávila A. Neurotuberculosis. En: Mateos Marcos V, Porta Etesam J, editores. Meningitis, encefalitis y otras infecciones del SNC. Ámsterdam: Elsevier; 2014, p. 85-102.
- Chin J. Tuberculous meningitis. Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurol Clin Pract* 2014;4:199-205.
- Boehme C, Nabeta P, Hillermann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010 363:1005-1015.
- Abbate EH, Palmero DJ, Castagnino J, et al. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. Medicina (Buenos Aires) 2007;67:295-305.
- Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:2134-2141.
- Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2014;52:226-233.
- Maynard-Smith L, Larke N, Peters J, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2014;14:709
- Thwaites G, Van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013;12:999-1010.
- Jha SK, Garg RK, Jain A, et al. Definite (microbiologically confirmed) tuberculous meningitis: predictors and prognostic impact. *Infection* 2015;43:639-645.

Tuberculous meningitis in a patient with aids and the application of GeneXpert as a diagnostic tool

Summary

HIV infection increases the risk of developing any form of tuberculosis, but the risk is greater for meningitis and the extrapulmonary form. HIV infection does not alter the neurological manifestations, but significantly decreases survival. The GeneXpert MTB / RIF (CEPHEID, USA), implemented in 2010, is a real time PCR for Mycobacterium tuberculosis, with rifampicin sensitivity. Case report: patient with recent diagnosed HIV, stating wasting disease. The original picture involved lung and then meningeal compromise: In both cases the Xpert MTB / RIF detected the presence of Mycobacterium tuberculosis rifampicin resistant. Second-line drugs were used by the presumption of being faced with multidrug-resistant tuberculosis that, by definition, is resistant to at least isoniazid and rifampin. Patient developed hydrocephalus and was severe aftermath.

Conclusions: This molecular method allowed the rapid detection of tuberculosis, implementation of isolation measures as infection control and the early onset of a more effective therapy, both in the pulmonary form and the meningeal.

Keywords: Tuberculosis, Xpert MTB/RIF, HIV, AIDS.