

Meningoencefalitis herpética y sospecha de tuberculosis. ¿Coinfección, coincidencia o confusión?

R. Piñeiro Pérez¹, P. Gallego Gómez², M. Mora Sitjà¹, S. Galán Arévalo¹, M. González Gallardo¹, C. Muñoz Archidona¹, M. de la Parte Cancho¹, F. Guerra Gutiérrez²

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Radiología. Hospital General de Villalba. Collado Villalba (Madrid)

Resumen

La meningoencefalitis herpética y la meningitis tuberculosa constituyen dos enfermedades infecciosas graves del sistema nervioso central. En ambos casos, el pronóstico depende de la instauración precoz del tratamiento. Se presenta un caso clínico complejo en una niña de 4 años de edad, en el que la clínica y las pruebas complementarias no fueron suficientes para diferenciar ambas entidades. Sólo se obtuvo confirmación microbiológica de la presencia de virus herpes simple tipo 1 en el líquido cefalorraquídeo. No obstante, se decidió completar el tratamiento antituberculoso. El caso fue comentado a escala nacional con la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Infantil (pTBred). No existió acuerdo unánime sobre la conveniencia o no de retirar la medicación antituberculosa.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Meningitis tuberculosa, meningoencefalitis herpética, niños, líquido cefalorraquídeo, infecciones del sistema nervioso central

Abstract

Title: Herpetic meningoencephalitis and suspected tuberculosis. Coinfection, coincidence or confusion?

Herpetic meningoencephalitis and tuberculous meningitis are two severe infectious diseases affecting the central nervous system. In both cases, prognosis depends on early treatment. A four years old girl is presented as a complex clinical case. Symptoms and complementary tools were not enough to differentiate both infections. Only herpes simplex virus type 1 was confirmed in cerebrospinal fluid. However, to complete TB treatment was the final therapy decision. The case was nationally discussed with the Spanish Pediatric TB Research Network (pTBred). No unanimous agreement on whether or not to remove the TB medication was reached.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Meningeal tuberculosis, herpetic meningoencephalitis, children, cerebrospinal fluid, central nervous system infections

Introducción

La meningoencefalitis herpética es una enfermedad poco frecuente, secundaria a la infección del sistema nervioso central por el virus herpes simple (VHS)¹. La meningitis tuberculosa también presenta una baja incidencia en los países desarrollados, si bien se está asistiendo a un aumento de casos diagnosticados por distintos factores, como el incremento de personas susceptibles debido a tratamiento inmunosupresor, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades crónicas, etc.^{2,3}. Ambas entidades suponen infecciones con una elevada morbimortalidad, cuyo pronóstico depende en gran medida del diagnóstico y el inicio precoz del tratamiento empírico¹⁻³. La coinfección entre ambos patógenos no ha sido descrita como tal en la bibliografía médica. Sin embargo, sí se han publicado coincidencias y cuadros de meningitis tuberculosa que simulan una meningoencefalitis

herpética^{4,5}, e incluso se han sugerido posibles sinergias entre ambos microorganismos⁶.

Caso clínico

Se presenta el caso de una niña de 4 años de edad, nacida en España y sin antecedentes personales de interés, salvo una estancia previa durante 2 meses en Marruecos, lugar de origen de los padres. No estaba vacunada de BCG. Cuatro meses después de su regreso a nuestro país, acudió a urgencias pediátricas por presentar fiebre de 6 días de evolución de hasta 39 °C, asociada a cefalea y vómitos «en escopetazo». En la exploración física destacaba un estado general regular, con irritabilidad que alternaba con periodos de decaimiento, y signos meníngeos positivos. No había datos de focalidad neurológica ni afectación de los pares craneales.

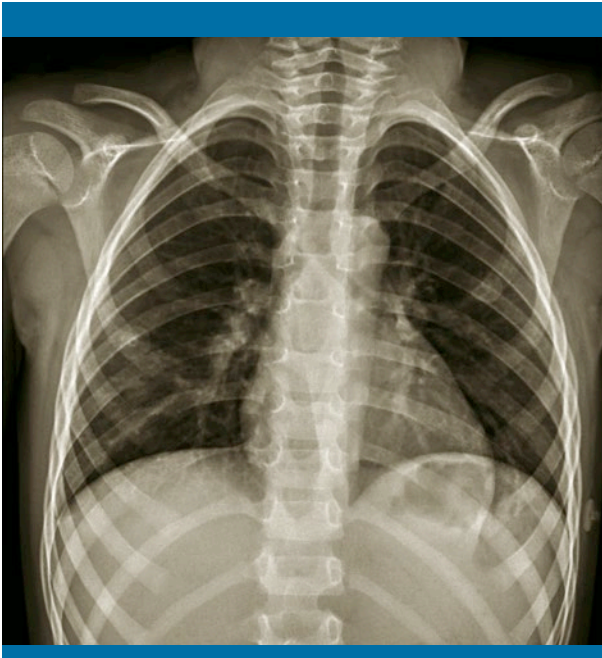


Figura 1. Radiografía de tórax en el momento del ingreso, sin hallazgos patológicos valorables

El hemograma mostraba una leucocitosis de 13.620/ μ L, con un 85,6% de neutrófilos, la bioquímica unos valores de sodio de 132 mmol/L, la coagulación era normal y el valor de la proteína C reactiva era de 0,8 mg/dL. Se realizó una punción lumbar, traumática, con presión de salida normal, y cuyo resultado fue el siguiente: 101 leucocitos/ mm^3 (96 corregidos según fórmula, de los cuales un 75% eran mononucleares), 1.792 hematíes/ mm^3 , proteínas 134 mg/dL y glucosa 30 mg/dL (glucemia venosa 105 mg/dL). La muestra obtenida era escasa, por lo que tras valorar los resultados bioquímicos, se decidió anular la realización de adenosina deaminasa, tinción de Gram y cultivo en medio aerobio, solicitando sólo un cultivo para micobacterias y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* y VHS. Se decidió el ingreso de la paciente para continuar el estudio y la observación clínica, inicialmente sin tratamiento (puntuación de 3 en la escala de Boyer).

Al día siguiente, y tras una nueva anamnesis, la familia informó de que durante la estancia en Marruecos la niña tuvo contacto directo con, al menos, dos adultos en tratamiento por tuberculosis. No fue posible conocer más información sobre el contacto, pues la familia refería que no disponía de ningún informe clínico al respecto. Ese mismo día se realizó una prueba de tuberculina y se solicitó una radiografía de tórax (figura 1) y una resonancia magnética (RM) cerebral, informadas ambas sin alteraciones significativas. El electroencefalograma resultó normal. Ante la im-

portancia del diagnóstico y el tratamiento precoz de la meningitis tuberculosa, y la presencia de un cuadro clínicamente compatible, se inició una cuádruple terapia antituberculosa con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y amikacina, en dosis adecuadas según las recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica². En el momento de tomar esta decisión, se consideró que, en casos de duda razonable, como el aquí presentado, el balance beneficio/riesgo de iniciar un tratamiento antituberculoso empírico se posiciona claramente a favor. Se añadieron también aciclovir y dexametasona. Se recogieron tres muestras de jugo gástrico. A las 72 horas la prueba de tuberculina resultó positiva, con una intradermorreacción de Mantoux de 18 mm.

La evolución clínica de la paciente fue satisfactoria, quedando afebril al tercer día de ingreso y con desaparición de la cefalea e irritabilidad al sexto día, momento en el que se realizó una punción lumbar de control, no traumática, con presión de salida normal, con los siguientes resultados: 305 leucocitos/ mm^3 (60% mononucleares), 20 hematíes/ mm^3 , proteínas 152 mg/dL y glucosa 26 mg/dL (glucemia capilar 102 mg/dL). Ante la buena evolución clínica de la paciente, se mantuvo una actitud expectante sin modificar el tratamiento. Al día siguiente se informó de un resultado positivo de la PCR para el VHS tipo 1 (VHS-1) en la primera muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR), negativo para *M. tuberculosis*. En el estudio de contactos de la niña, el padre presentaba un Mantoux de 20 mm, el hermano mayor, de 12 años, de 24 mm y la madre de 0 mm, todos ellos asintomáticos y con radiografía de tórax normal.

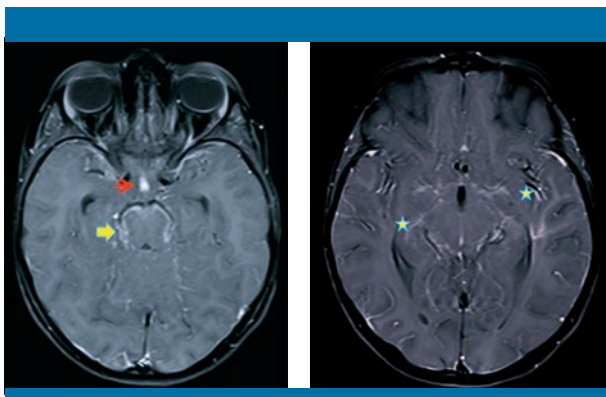
Se comentó el caso en la sesión clínica y, finalmente, se decidió mantener el tratamiento intravenoso con aciclovir hasta la PCR VHS-1 negativa en el LCR, así como terapia antituberculosa. A los 12 días de ingreso, la PCR de la segunda punción fue informada también como positiva para el VHS-1 y negativa para *M. tuberculosis*. A los 14 días de ingreso se realizó una nueva punción lumbar, con los siguientes resultados: 82 leucocitos/ mm^3 (90% mononucleares), sin hematíes, proteínas 170 mg/dL y glucosa 30 mg/dL (glucemia capilar 96 mg/dL). En la tabla 1 se resumen los resultados del LCR de las tres punciones realizadas. Se realizó una nueva RM cerebral, que mostró un realce leptomeníngeo lineal de surcos y cisternas con predominio basal, hallazgo característico de la meningitis tuberculosa, aunque no patognomónico⁴⁻⁷ (figuras 2 y 3). No se identificaron las típicas imágenes de hiperintensidad de señal en T2/FLAIR en los lóbulos temporales, propias de la encefalitis por el VHS¹. Tampoco se observaron tuberculomas ni ventriculomegalia. Dos días después se cambió la amikacina intravenosa por etambutol oral y, finalmente, a los 19 días de ingreso se obtuvo una PCR negativa para VHS-1 y se retiró el aciclovir. La tercera PCR para *M. tuberculosis* también resultó negativa. Se mantuvo el tratamiento antituber-

TABLA 1

Resultados del LCR de las punciones lumbares realizadas

| Día de ingreso | +0 | +6 | +14 |
|---|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Leucocitos/mm ³ (fórmula) | 96 (75% mononucleares) | 305 (60% mononucleares) | 82 (90% mononucleares) |
| Glucorraquia mg/dL (glucemia mg/dL) | 30 (105) | 26 (102) | 30 (96) |
| Proteinorraquia (mg/dL) | 134 | 152 | 170 |
| PCR para VHS-1 | Positiva | Positiva | Negativa |
| PCR para <i>M. tuberculosis</i> | Negativa | Negativa | Negativa |

LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHS-1: virus herpes simple tipo 1.



Figuras 2 y 3. Resonancia magnética axial potenciada en T1 mediante saturación grasa más gadolinio. Realce leptomeníngeo liso en las cisternas basales (flecha amarilla), tallo hipofisario (flecha roja) en los lóbulos temporales y cisuras de Silvio (estrellas). Hallazgos característicos de meningitis tuberculosa

culoso, se solicitó una terapia directamente observada y se emplazó a la paciente a realizar el seguimiento en consultas externas. A los 2 meses de tratamiento se retiraron el etambutol y la pirazinamida. La paciente no presentó alteraciones visuales en las revisiones por parte del servicio de oftalmología. La serología para el VIH fue negativo. A los 3 meses los cultivos para micobacterias en el LCR eran negativos. La evolución clínica de la paciente continúa siendo excelente y a los 12 meses se decidió retirar el tratamiento antituberculoso, manteniendo una evolución favorable hasta la actualidad, sin secuelas ni efectos secundarios debidos a la medicación.

Discusión

Se presenta un caso con datos a favor y en contra del diagnóstico de meningitis tuberculosa, en el que cabe plantearse la necesidad, o no, de mantener el tratamiento antituberculoso tras conocer los resultados microbiológicos. Los datos a favor de la meningitis tuberculosa eran los siguientes: bioquí-

mica del LCR, prueba de tuberculina positiva, procedencia de un país con elevada endemia tuberculosa y estudio de contactos positivo. Los datos en contra de la meningitis tuberculosa eran los siguientes: radiografía de tórax normal y estudio microbiológico negativo para *M. tuberculosis*, y positivo para VHS-1. Nos plantearon ciertas dudas los resultados de la neuroimagen, característica de meningitis tuberculosa, aunque también de otras causas de meningitis basal, como infecciones bacterianas, criptococosis o neurosífilis⁷⁻¹⁰. El caso fue también comentado a escala nacional, a través del foro *online* de discusión de casos pediátricos de tuberculosis, compuesto por expertos de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Infantil (pTBred). Desde su creación, en 2014, este foro ha ayudado a pediatras de todo el país a solucionar casos complicados, permitiendo la inclusión de profesionales de áreas de capacitación específica lejanas a la infectología pediátrica. Sin embargo, en este caso no existió acuerdo unánime sobre la conveniencia o no de retirar la medicación antituberculosa, ni tampoco sobre cuál sería el diagnóstico más correcto.

Las técnicas actuales de PCR para el diagnóstico¹ del VHS-1 en el LCR tienen una especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 95%. Sin embargo, el resultado negativo de la PCR para *M. tuberculosis* en el LCR es menos fiable, con una sensibilidad^{2,3} que oscila entre el 56 y el 71%. Se han descrito algunos casos⁴ de meningitis tuberculosa que simulan una meningoencefalitis por VHS-1, en los que el diagnóstico diferencial mediante la presentación clínica no es posible, y en los que las pruebas analíticas y microbiológicas pueden no ser suficientes para llegar al diagnóstico definitivo⁵. Por ejemplo, la presencia de hipoglucorraquia con proteinorraquia y leve pleocitosis de predominio mononuclear constituye un hallazgo muy sugestivo de meningitis tuberculosa^{2,3}. Sin embargo, la glucorraquia también puede estar moderadamente disminuida¹ en la meningoencefalitis por el VHS. Esto puede hacer indistinguibles ambas entidades por el resultado citológico del LCR. Por otro lado, la negatividad de las pruebas microbiológicas, sobre todo en el caso de la tuberculosis, no descarta completamente la posibilidad de

enfermedad². Con respecto a una posible coinfección, existen pocos datos en la bibliografía. Algunos autores sugieren que el VHS podría actuar como un cofactor que favorecería la inmunodeficiencia celular en pacientes con meningitis tuberculosa atípica⁶.

Conclusiones

Se presenta un caso clínico complejo, en el que la clínica y las pruebas complementarias no fueron suficientes para diferenciar una meningoencefalitis herpética de una meningitis tuberculosa. Se decidió completar el tratamiento anti-tuberculoso, sin llegar a un consenso por parte de expertos nacionales en tuberculosis pertenecientes a la pTBred. Algunos recomendaron retirar la terapia antituberculosa, otros mantenerla sólo durante la fase de inducción y actuar en función de los resultados microbiológicos, y los más conservadores, entre los que nos encontramos, decidimos completar el tratamiento. Debe realizarse un balance juicioso de la relación beneficio-riesgo y valorar el posible desarrollo de enfermedad frente a la aparición de efectos secundarios graves debidos a la medicación. Ante la elevada morbimortalidad de la meningitis tuberculosa en niños, nosotros recomendamos iniciar de forma precoz el tratamiento, y mantenerlo si las pruebas complementarias no permiten descartar, con suficiente seguridad, el diagnóstico de meningitis tuberculosa. ■

Bibliografía

1. Navarro Gómez ML, González F, Santos Sebastián M, Saavedra Lozano J, Hernández Sampelayo Matos T. Encefalitis. Protocolos

- diagnostico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. Edición 2011 [consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/encefalitis.pdf>
2. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 271-278.
 3. Rodríguez López S, Piñero Pérez R, Pérez García MJ, López Dosil M, López López A, Cilleruelo Ortega MJ. Meningitis tuberculosa: un diagnóstico difícil que precisa un tratamiento precoz. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 71: e39-e40.
 4. Singh P, Sodhi KS, Khandelwal N, Vasishta RK, Suri S. Tuberculous meningo-encephalitis mimicking herpes simplex encephalitis on MRI. *J Indian Med Assoc*. 2011; 109: 44-48.
 5. Whitley RJ, Cobbs CG, Alford CA Jr, Soong SJ, Hirsch MS, Connor JD, et al. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA*. 1989; 262: 234-239.
 6. Karalian MA, Stepanian SM, Ulumian AK, Karapetian ET. The role of herpes simplex of type 1 infection in the development of tuberculous meningoencephalitis. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2005; 12: 39-41.
 7. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*. 2007; 27: 525-551.
 8. Patkar D, Narang J, Yanamandala R, Lawande M, Shah GV. Central nervous system tuberculosis. Pathophysiology and imaging findings. *Neuroimag Clin North Am*. 2012; 22: 677-705.
 9. Shields R, Mangla R, Almast J, Meyers S. Magnetic resonance imaging of sellar and juxtaseellar abnormalities in the paediatric population: an imaging review. *Insights Imaging*. 2015; 6: 241-260.
 10. Morgado C, Ruivo N. Imaging meningo-encephalic tuberculosis. *Eur J Radiol*. 2005; 55: 188-192.
 11. Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica (pTBred) [consultado el 24 de agosto de 2015]. Disponible en: https://twitter.com/ptbred_spain y en <http://ptbred.blogspot.com.es/>