

Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes* en paciente inmunocompetente: reporte de un caso

González Saldaña N. ■

Jefe del servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría

Macías Parra M. ■

Infectólogo Pediatra, Instituto Nacional de Pediatría

Gómez Toscano V. ■

Médico adscrito al servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría

Resumen

Listeria monocytogenes es un agente relativamente infrecuente que produce gastroenteritis en el inmunocompetente, pero infección grave como neuroinfección o sepsis en el inmunocomprometido. Se transmite por alimentos y afecta la mayoría de las veces a embarazadas y a sus fetos o a recién nacidos, ancianos o inmunosuprimidos (trasplante de órganos, SIDA, enfermedad maligna hematológica, uso de corticosteroides, insuficiencia renal).^{1,2}

Teniendo en cuenta lo mencionado previamente, se consideró presentar el caso de una paciente inmunocompetente que manifestó neuroinfección por este agente.

Palabras clave: meningoencefalitis, *Listeria monocytogenes*

Abstract

Listeria monocytogenes is a relatively infrequent agent that produces diarrhea in the immunocompetent, but severe infection such as infection of the central nervous system or sepsis in the immunocompromised. It is foodborne and mostly affects pregnant and their babies or newborns, the elderly or immunosuppressed (organ transplantation, AIDS, hematological malignancy, use of steroids, renal failure).^{1,2}

Considering what is mentioned above, we decided to present the case of an immunocompetent patient who presented infection of the central nervous system by this agent.

Keywords: meningoencephalitis, *Listeria monocytogenes*

Caso Clínico

Paciente femenina de 12 años de edad, previamente sana. Originaria y residente de Tlalpan, Ciudad de México. Zoonosis negada, buenos hábitos higiénico dietéticos.

Inició su padecimiento actual 15 días previos a su ingreso, con odinofagia sin fiebre, que remitió a los 10 días sin tratamiento médico. Cuatro días antes de acudir a urgencias presentó cefalea bitemporal opresiva, de moderada intensidad, acompañada de náusea y dos vómitos de contenido gástrico, sin alteración del ciclo sueño-vigilia. La cefalea se incrementó en 24 horas hasta ser incapacitante, por lo que acudió con el médico. Se le diagnosticó migraña e inició paracetamol, cafeína-ergotamina y ketorolaco, sin mejoría, por lo que se agregó eletriptán y sumatriptán. Al per-

sistir la sintomatología, otro médico le realizó EEG, el cual se reportó normal, y cambió a dextropropoxifeno y diazepam. Acudió con neurólogo quien diagnosticó cefalea tensional y le dio manejo con diclofenaco y metoclopramida. Incrementó la intensidad de la cefalea al flexionar la cabeza, y se acompañó de mareo, visión borrosa, agresividad y desorientación, sin fiebre, por lo que acudió a valoración.

A su ingreso, se le encontró taquicárdica, taquipneica e hipertensa, afebril, muy agresiva e irritable, con respuesta exagerada a estímulos y lenguaje incoherente, desorientada en tiempo y en espacio, con cráneo normocéfalo, pupilas simétricas, mióticas, pero con adecuada respuesta a la luz. Fondo de ojo no valorable. Extremidades con tono y trofismo conservado, fuerza muscular 5/5, Babinski negativo. Rigidez de nuca. Kernig y Brudzinski negativos.

Su biometría hemática de ingreso reportó Hb 15.3 g/dL, Hto 43%, leucocitos 14,000/mcL, neutrófilos 82%, linfocitos 12%, monocitos 6%, plaquetas 401,000/mcL. Se realizó finalmente una TAC de cráneo simple y contrastada que se reportó sin hallazgos relevantes (véase Figura 1).

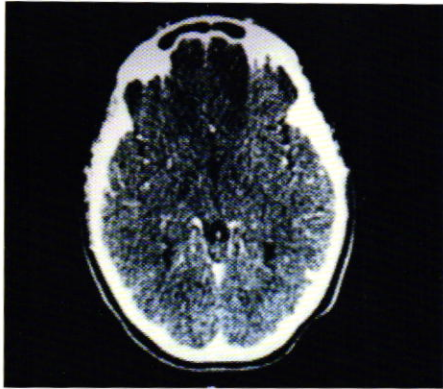


Fig. 1. TAC de cráneo a su ingreso demostró encéfalo sin alteraciones y engrosamiento mucoso etmoidal, esfenoidal y maxilar derecho.

Se realizó entonces punción lumbar con presión de apertura no medible por encontrarse muy elevada, que se cerró en 15 cm H₂O. El citoquímico reportó agua de roca, sin película, MCP 90 mg/dL, glucosa 40 mg/dL (central 156 mg/dL), leucocitos 139/mm³ con PMN 9% y MN 91%. Frotis y coagulación negativos.

Con los datos anteriores, inicialmente se sospechó de meningoencefalitis viral y se inició manejo con aciclovir a 1,500 mg/m²SC/día c/8 h y dexametasona a 0.15 mg/kg/dosis IV c/6 h. Al tercer día de su ingreso la paciente se encontraba estable, con cefalea ocasional (2 a 3 veces al día) que remitía con ketorolaco.

Sin embargo, el agar sangre donde se sembró el LCR presentó crecimiento de colonias pequeñas, suaves y grisáceas con beta hemólisis (véase Figura 2), y el frotis de la caja evidenció cocobacilos Gram positivos (véase Figura 3).

Al quinto día de estancia intrahospitalaria, la paciente se encontraba irritable, con poca aceptación de la vía oral, por momentos desorientada y con incremento de la cefalea. El cultivo de LCR reportó *Listeria monocytogenes*, por lo que se cambió el tratamiento a ampicilina 3.5 g IV c/6 h (dosis máxima más TMP/SMX a 20 mg/kg/día) y se completaron 16 dosis del tratamiento esteroideo.



Fig. 2. (Izq.) A las 48 horas se observó crecimiento en agar sangre de colonias grises pequeñas con beta hemólisis.

Al sexto día presentó deterioro neurológico con periodos de agitación, desorientación y fiebre, sin focalización. Además, se reportó serotipo 4b de la *Listeria monocytogenes* y resistencia a ampicilina (MIC>6) pero sensibilidad a penicilina, TMP/SMX y a vancomicina.

A la semana de su ingreso se encontraba ya orientada, sin visión borrosa, aunque aún con cefalea frontal bitemporal 5/10 y fiebre persistente, náusea y vómito. Se realizó una segunda TAC de cráneo contrastada por sospecha de complicación secundaria a la meningitis, y la misma sólo mostró leve engrosamiento mucoso esfenoidal. Al decimotercer día hubo mejoría de la cefalea a 2/10 de intensidad, pero aún persistían la náusea y vómito de manera ocasional.

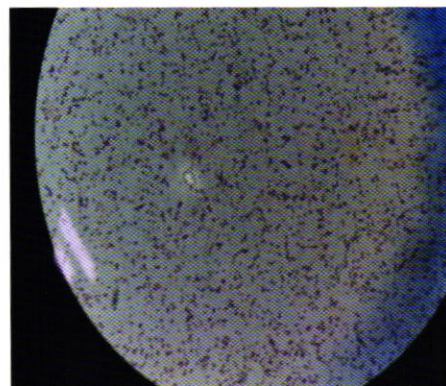


Fig. 3. (Der.) En frotis de cultivo se observaron cocobacilos Gram positivos.

Al vigésimo sexto día inició con diplopia e incremento de la cefalea a 5/10 de intensidad. Se valoró por oftalmología encontrando fondo de ojo bilateral con papila hiperémica de bordes borrados, elevados, con tortuosidad e ingurgitación de vasos, con hemorragias, mayor en el ojo izquierdo. Se reinició el esteroide y se solicitó nueva TAC de cráneo donde se observó pobre diferenciación entre sustancias blanca y gris, borramiento de surcos cerebrales de forma generalizada y pérdida del espacio subaracnoideo (véase Figura 4). Se realizó también RMN cerebral que mostró leve atrofia cerebral de predominio subcortical, algunas zonas focales de gliosis aisladas en sustancia blanca frontal (véase Figura 5). El EEG reportó lentificación difusa en vigilia, a la hiperventilación con incremento de la actividad lenta generalizada, pero sin actividad epileptiforme. Se tomó nueva biometría hemática que reportó Hb 11.4 g/dL, Hto 31%, leucocitos 3,000/mcL, neutrófilos 62%, linfocitos 30%, plaquetas 99,000/mcL. Se repitió punción lumbar, con presión de apertura en 20 cm H₂O, y citoquímico con MCP 68 mg/dL, glucosa 29 mg/dL (central 110 mg/dL), leucocitos 26/mm³, PMN 6%, MN 94%, donde si bien llamó la atención mayor hipoglicorraquia, la celularidad disminuyó significativamente.



Fig. 4. TAC de cráneo con pobre diferenciación entre sustancias blanca y gris, borramiento de surcos cerebrales de forma generalizada y pérdida del espacio subaracnoideo, sin reforzamientos patológicos.

Dos días después remitió la diplopia y disminuyó la intensidad de la cefalea a 1/10. La valoración por oftalmología al trigésimo cuarto día refirió fondo de ojo bilateral con papila hiperémica, con bordes elevados pero ya menos borrados, aunque todavía hemorragias en astilla igualmente mayor en ojo izquierdo.

Completó sólo 18 días de ampicilina por farmacodermia secundaria, pero se llevó hasta 28 días de TMP SMX dada la evolución tórpida que presentó. Se tomó biometría hemática de control seis

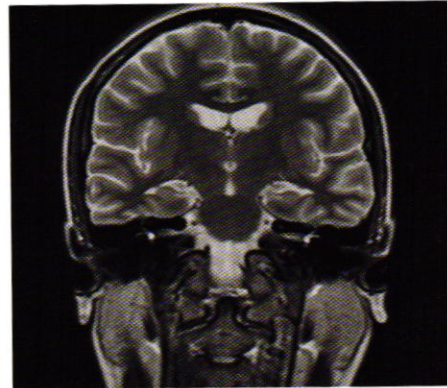


Fig. 5. RMN cerebral con leve atrofia cerebral de predominio subcortical, algunas zonas focales de gliosis aisladas en sustancia blanca frontal, sin vasculitis.

días después de la previa, pues llamaba la atención la leucopenia reportada. En esta última se reportó Hb 10.3 g/dL, Hto 29.4%, leucocitos 4,600/mcL, neutrófilos 79%, linfocitos 12% y plaquetas 115,000/mcL.

Finalmente egresó afebril, sin cefalea, a la exploración física sin datos meníngeos, orientada, con funciones cognitivas conservadas, sin afectación a pares craneales. Taxia, tono, sensibilidad y ROTs normales, sin Babinski, con papiledema bilateral en remisión. Actualmente el papiledema ya está resuelto, no hay hemorragias oculares y se suspendió el esteroide. Dado el agente aislado en el LCR de esta paciente, se descartó VIH y se le realizó abordaje por parte de inmunología, descartándose también defecto del eje IL-12 IFN gamma.

Discusión

Son ocho las especies de *Listeria*, pero sólo *L. monocytogenes* y *L. ivanovii* infectan a los humanos. *L. monocytogenes* es un cocobacilo Gram positivo anaerobio facultativo, corto, no formador de esporas, móvil, catalasa, esculina y CAMP positivo, cuyas colonias son gris azuladas y produce una zona angosta de hemólisis en agar sangre.¹ Se le encuentra en la microbiota intestinal de sanos en 1-10%.³

El microorganismo se puede recuperar en agar sangre principalmente a partir de hemocultivo, cultivo de LCR (como en este caso) o líquido sinovial, pleural o pericárdico, lo cual establece el diagnóstico definitivo. La tinción de Gram puede revelarlo. Para su identificación rápida se han incluido pruebas de DNA, aglutinación en látex y ensayos inmunoenzimáticos. Son 17 serotipos. Más del 95% de las infecciones son producidas por los serotipos 1/2a, 1/2b y principalmente por 4b (como el presente caso).^{1,2}

Se distribuye ampliamente en el medio y es una causa importante de zoonosis, sobre todo en animales de rebaño. Los alimentos incriminados son leche y quesos blandos no pasteurizados, carnes preparadas listas para consumir, aves de corral o puerco mal cocidos, hummus y verduras crudas no lavadas. En este caso, sin embargo, no se pudo identificar el antecedente alimentario. El periodo de incubación es variable, de un día a 70 días. La dosis infectiva es de 10-100 millones de UFC en huéspedes sanos, y de 0.1-10 millones de UFC en pacientes de alto riesgo.^{1,4}

La tasa de infección va de 0.1 a 11.3 casos por millón. La mortalidad neonatal va del 25 al 50%, en mayores de 60 años del 10 al 20% y en las formas no perinatales como meningitis del 33% y septicemia del 25%.^{3,4}

Los grupos de riesgo incluyen: embarazadas (un tercio de los casos de listeriosis, 20 veces mayor riesgo que en mujeres no embarazadas, y en caso de infección cursan con alto riesgo de aborto, parto pretérmino u óbito), neonatos (mayor riesgo de infección grave que embarazadas, si presentan sepsis temprana es generalmente en las primeras 24 horas y es por transmisión transplacentaria, pero si presentan sepsis tardía el mecanismo de transmisión es desconocido pues generalmente no hay historia materna), mayores de 60 años (hasta 50% de los casos) e inmunocomprometidos (individuos con trasplante de órganos, VIH/SIDA — donde puede ser hasta 300 veces más frecuente—, enfermedad hematológica maligna o inmunosupresión por corticosteroides o inhibidores del factor de necrosis tumoral, diabetes mellitus, insuficiencia renal, hemocromatosis o cirrosis).⁴ Así, la paciente del presente caso no entra dentro de grupos de riesgo para infección por *L. monocytogenes*. Además, cuando hay infección por *Listeria* en una persona sana, la mayoría de las veces por ingesta de alimentos contaminados, sobreviene activación de FNT y de citocinas, con activación de monocitos y macrófagos, logrando la erradicación del microorganismo.^{3,5} De ahí nuestro reporte de caso.

Listeria monocytogenes tiene capacidad de propagación de una célula a otra por formación de pseudópodos en la célula infectada, además de tropismo a la placenta y meninges, el cual está relacionado con la internalina.^{3,6}

En el contexto de neuroinfección, la presentación es por lo general aguda (como en el caso actual), aunque si es de evolución subaguda puede semejar tuberculosis meníngea. Del 65 al 100% de los casos presenta cefalea y fiebre (con duración mayor a una semana en 21% de los casos, a pesar del tratamiento adecuado, incluyendo este caso); es frecuente el compromiso del parénquima cerebral (abscesos y/o meningoencefalitis); la frecuencia de signos meníngeos es variable (la rigidez de nuca se puede encontrar hasta en 80% de los casos, como en este caso). Del 25 al 39% presentan crisis convulsivas, un 32% cursa con síndrome “influenza like” (llama la atención la odinofagia referida por nuestra paciente al inicio del padecimiento), 22% con dorsalgia, alteración del estado

de alerta: confusión, letargo (también presente en el caso) o coma, y hasta 20% con ataxia, tremor y mioclonías. Puede haber también datos neurológicos focales como parálisis de pares craneales.^{7,8}

En cuanto a datos de LCR, puede haber predominio polimorfonuclear o mononuclear, encontrándose el último en 1/3 de los casos incluyendo éste, y la glucosa normal en más del 60% de las ocasiones. Por lo general hay menos leucocitos y proteínas que en aquellas meningitis por bacterias extracelulares. La tinción de Gram tiene baja sensibilidad, ya que resulta positiva en menos del 40% de los casos (en éste fue necesario obtener el crecimiento en la caja y después realizar un nuevo frotis, ya que el frotis inicial fue negativo).⁸

Histológicamente se han encontrado hemorragias focales y áreas de necrosis, con meningitis purulenta, inflamación con microabscesos y vasculitis con infiltrado linfocítico perivascular en cerebros posmortem.⁸

Se requiere tratamiento oportuno para mejorar la sobrevida y evitar riesgo de secuelas. Los antibióticos descritos que tienen actividad contra *L. monocytogenes* son la ampicilina (97-100% de sensibilidad), penicilina, eritromicina y tetraciclina (97-100% de sensibilidad). Otros antibióticos, como trimetoprim sulfametoxazol (83-100% de sensibilidad) y rifampicina, ofrecen una ventaja teórica sobre otros tratamientos debido a su mejor penetración intracelular.^{2,9,10} Antibióticos como las quinolonas, macrólidos (aunque éstos son bacteriostáticos) y carbapenémicos tienen actividad moderada *in vitro* contra *Listeria*. Se ha empleado la vancomicina con cierto éxito para aquellos alérgicos a penicilina y a sulfas, pero la experiencia es limitada. *L. monocytogenes* es resistente a cefalosporinas.² La resistencia es baja, aunque hay tolerancia *in vitro* con algunos antibióticos. De hecho en el presente caso se consideró esta posibilidad y se continuó el tratamiento con ampicilina a pesar del reporte, pues no había congruencia en el antibiograma ya que se especificó resistente a ampicilina pero sensible a penicilina. La ampicilina con un aminoglucósido o trimetoprim sulfametoxazol con rifampicina tienen efecto sinérgico sobre *Listeria*: ampicilina o vancomicina con rifampicina tiene sólo sinergia parcial, pero penicilina G y rifampicina tiene actividad desde sinérgica hasta antagonica. Hay antagonismo también con la combinación de eritromicina con penicilinas, eritromicina con aminoglucósidos, penicilina con cloranfenicol y penicilina con tetraciclina.² Se ha encontrado que la combinación de ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol puede ser más efectiva que ampicilina con aminoglucósido, por lo que nuestra paciente se trató de acuerdo a la primera combinación.^{2,3}

Se recomiendan dos semanas de tratamiento en bacteriemia, cuatro a seis en endocarditis y seis a ocho en absceso cerebral. Para el tratamiento de meningitis por *L. monocytogenes*, se recomienda ampicilina de 200 a 300 mg/kg/día por 14 a 21 días de duración, aunque los estudios de imagen cerebral cerca del final previsto del

tratamiento permiten determinar si hay compromiso cerebral que exija tratamiento prolongado. Como ya se comentó, este caso requirió hasta 28 días de tratamiento con TMP/SMX por la tórpida evolución, y la ampicilina fue suspendida al día 18 por farmacodermia.¹

Conclusión

La manifestación clínica típica de listeriosis en el inmunocompetente es gastroenteritis. En el inmunosuprimido suele causar meningitis con compromiso del parénquima cerebral o sin éste y sepsis. Es por esta razón que se buscó inmunodeficiencia en nues-

tra paciente, descartándose. *L. monocytogenes* también puede causar rombencefalitis (adultos inmunocompetentes), absceso cerebral (inmunocomprometidos), artritis, osteomielitis, endoftalmítis, absceso hepático, peritonitis y endocarditis.^{1,2}

La prevención se logra con adecuada cocción de alimentos de origen animal, lavado de vegetales crudos, separación de carne cruda de vegetales y de alimentos cocidos y precocidos, pasteurización de la leche, lavado de manos, cuchillos y tablas posterior a la manipulación de alimentos crudos, y consumo inmediato de alimentos perecederos.⁴

Referencias

- 1 Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 28ª ed. Editorial Médica Panamericana, 2011: 472-474
- 2 Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. Listeriosis, In: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 1420-1426
- 3 Noriega RLM, et al. *Listeria monocytogenes*: Informe de un aumento de casos en mujeres embarazadas y revisión de la literatura. *Rev Chil Infect* 2008; 25(5): 342-349
- 4 Bortolussi R. Listeriosis: a primer. *Can Med Assoc J* 2008; 179(8): 795-797.
- 5 Cossart P. Illuminating the landscape of host-pathogen interactions with the bacterium *Listeria monocytogenes*. *PNAS* 2011; 108(49): 19484-19491
- 6 Meningitis por *Listeria monocytogenes* en una niña inmunocompetente. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60(2): 184-93
- 7 Wing EJ, et al. *Listeria monocytogenes*: Clinical and Experimental Update. *J Inf Dis* 2002; 185(Suppl 1):S18-24
- 8 Drevets DA, et al. Invasion of the Central Nervous System by Intracellular Bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(2): 323-347
- 9 Crespo MP, et al. Aislamiento de *Listeria monocytogenes* en un hospital de tercer nivel. *Colombia Med* 1999; 30(2): 89-98
- 10 Lepe JA, et al. Caracterización microbiológica de los aislados de *Listeria monocytogenes* procedentes de casos humanos en Andalucía. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2012. doi:10.1016/j.eimc.2012.02.012

Tuberculosis cavitaria en lactante menor

Reporte de un caso y revisión de la literatura

Dr. Napoleón González Saldaña ■

Infectólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Infectología, INP

Dra. Valeria Gómez Toscano ■

Médico Adscrito del Departamento de Infectología, INP

Dra. Mónica J. Osorio Guzmán ■

Médico Egresado de Infectología Pediátrica, INP

Dra. Nancy Carolina Góngora Beltrán ■

Médico Egresado de Pediatría, INP

Resumen

La tuberculosis constituye un problema de salud pública, en particular en países en vías de desarrollo. La infección se presenta cuando el *Mycobacterium tuberculosis* ingresa al organismo, y la enfermedad por lo general surge cuando se altera el estado inmunológico ya sea por algún tipo de inmunodeficiencia o por desnutrición. El diagnóstico en los niños se basa en el antecedente de contacto directo, la prueba de la tuberculina, la radiografía de tórax y el dato microbiológico del bacilo. Estos parámetros ayudan a realizar un diagnóstico precoz, a determinar el tratamiento oportuno y a disminuir con ello la morbimortalidad. Entre los niños en quienes se detecta infección por *Mycobacterium tuberculosis*, los más pequeños y aquellos con exposición reciente se encuentran en mayor riesgo de progresión a enfermedad. Ésta es precisamente la consecuencia del fracaso de las defensas locales o generales. La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente de presentación. Las adenopatías paraviliares constituyen la principal manifestación radiológica, aunque se puede observar cualquier imagen. Las cavitaciones pueden proceder de una neumonía caseosa o de adenopatías caseificadas, y su frecuencia en el curso de la tuberculosis primaria es escasa. Por lo general estos niños tienen síntomas inespecíficos, reciben antimicrobianos antes de su hospitalización y son diagnosticados en forma tardía, lo que retrasa el inicio del tratamiento con los fármacos antituberculosos.

Palabras claves: Tuberculosis infantil, tuberculosis cavitaria infantil, diagnóstico de tuberculosis infantil.

Abstract

Tuberculosis remains a public health problem especially in developing countries. The infection occurs when the *Mycobacterium tuberculosis* enters the body, and the disease usually appears when the immune status is altered either by some form of malnutrition or immunodeficiency. Diagnosis in children is based on a history of direct contact, tuberculin test, chest radiography and microbiological finding of the bacillus. These parameters help to make an early diagnosis and treatment, and thereby decrease morbidity and mortality. Among the children in whom *Mycobacterium tuberculosis* infection is detected, the youngest and those with recent exposure are at greater risk of disease progression. This is precisely the result of the failure of local or general defenses. Pulmonary tuberculosis is the most common presentation. The paravilar lymph nodes are the main radiological manifestation, although any image can be seen. Cavitations can come from a caseous pneumonia or caseating adenopathies, and its frequency in the course of primary tuberculosis is scarce. Usually these children have nonspecific symptoms, received antimicrobials before admission and are diagnosed late, delaying the start of against tuberculosis drugs.

Keywords: Tuberculosis in children, children cavitary tuberculosis, diagnosis of childhood tuberculosis.

Introducción

La tuberculosis constituye un importante problema sanitario a escala mundial. La cifra estimada de nuevos casos en 2015 fue de

9.6 millones, y 1.5 millones personas murieron por esta causa.¹ En México, en 2014 se reportaron 21,881 nuevos casos de tuberculosis, con una incidencia de 26 por 100,000 habitantes por año.

Aunque se desconoce su magnitud, se calcula que la tuberculosis infantil representa aproximadamente un 10% de todos los nuevos casos y se concentra mayoritariamente en países de morbilidad elevada. Los niños pueden presentar tuberculosis a cualquier edad, pero la más frecuente ocurre entre uno y cuatro años. Las notificaciones de casos dependen de la intensidad de la epidemia, la estructura de edades de la población, los instrumentos de diagnóstico disponibles y la medida en que se practique sistemáticamente la localización de contactos.⁴ El número estimado de casos por año de tuberculosis en niños es de un millón; 140,000 fallecen por esta causa.

La tuberculosis es producto de la invasión por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (principalmente *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* o *africanum*) a la vía respiratoria. En otras ocasiones puede transmitirse por vía digestiva a través de leche contaminada, lo cual provoca una infección linfohematógena (como sucede con *Mycobacterium bovis*). La invasión de la vía respiratoria se produce por inhalación de gotas de saliva (de 2-10 μm de diámetro) que se expulsan en forma de aerosol, permitiendo así el paso de micobacterias al huésped. En los alvéolos los bacilos son fagocitados por los macrófagos alveolares, donde permanecen para replicarse cada 25 horas.⁶ El progreso a enfermedad clínica se debe a alteraciones en el estado de vacunación, inmunológico, nutricional y a la edad del niño.⁷ El equilibrio de éstos mantiene una adecuada respuesta celular dependiente de linfocitos T con una respuesta inmunológica que controla al germen. En los niños inmunocompetentes, esta respuesta inicia en el momento en que el macrófago alveolar y la célula dendrítica presentan el antígeno micobacteriano a los linfocitos T, y con ayuda de la IL-12, producen un clon Th1 que continúa produciendo citocinas (IL-12, TNF- β e INF- γ). Estas sustancias generan macrófagos y linfocitos T activados capaces de fagocitar y digerir a los bacilos intracelulares que los infectaron, lo cual provoca granulomas en el área de infección. Los bacilos que sobreviven a esta reacción permanecen en estado de latencia en el granuloma y producen una infección tuberculosa, que se caracteriza por ser asintomática e intransmisible, que deja una huella inmunológica diagnosticada por la prueba de tuberculina. La curación ocurre en el 95% de estos niños inmunocompetentes afectados.^{8,9} Sin embargo, como algunos bacilos pueden permanecer en estado de latencia en el interior de los macrófagos en los ganglios linfáticos, existe el riesgo de reactivación en alguna etapa de la vida (tuberculosis latente). El 5% restante evoluciona a enfermedad pulmonar o diseminada, sobre todo en los menores de dos años, quienes tienen mayor riesgo de presentar formas graves o extrapulmonares.¹⁰

El diagnóstico de tuberculosis en los pacientes pediátricos es un reto debido a la falta de una definición de caso estándar, la dificultad para establecer un diagnóstico definitivo, la frecuencia de enfermedad extrapulmonar en niños pequeños, y en general, a la menor frecuencia de enfermedad en niños respecto a los adultos.¹¹ Así, los niños son una población vulnerable ya que por lo general

el diagnóstico y el inicio del tratamiento son tardíos. A continuación se describe el caso de una paciente femenina de cinco meses de edad con tuberculosis adquirida con cavitación pulmonar y granuloma a nivel pulmonar, hepático y esplénico.

Descripción del caso

Lactante femenina de cinco meses de edad, originaria de Guerrero, de medio socioeconómico bajo, con antecedente de nacimiento por vía vaginal sin complicaciones. Madre sana. Padre con tuberculosis pulmonar cuyo diagnóstico se realizó mediante baciloscopia, para lo cual recibió tratamiento primario acertado estrictamente supervisado con cuádruple antifímico (rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol), por dos meses, y continuó con doble antifímico (isoniazida y rifampicina) hasta el ingreso de la paciente. La baciloscopia, después de un mes de tratamiento, se reportó negativa. La paciente era alimentada al seno materno hasta su valoración y contaba con esquema de vacunación completo para la edad.

Inició su padecimiento a los dos meses de edad con tos productiva, cianósante, disneizante y emetizante, además de pérdida de 1 kg de peso en un mes. Se dio manejo sintomático, sin mejoría. Fue referida al Hospital General de su estado, donde se le dio tratamiento para neumonía con cefotaxime y dicloxacilina. Posteriormente, por antecedente de contacto con adulto bacilífero, evolución tórpida del cuadro y mala respuesta al manejo antimicrobiano, se sospechó de tuberculosis pulmonar, por lo que se realizó BAAR en jugo gástrico (con reportes negativos) e inició a los cuatro meses de edad tratamiento con isoniazida a 10 mg/kg/día, rifampicina 15 mg/kg/día, pirazinamida 25 mg/kg/día y etambutol a 20 mg/kg/día. La paciente presentó picos febriles intermitentes no cuantificados, y a los 20 días de tratamiento presentó derrame pleural derecho. Se le realizó toracocentesis y se drenaron 15 ml de líquido serohemático, sin contar con reporte de citoquímico, citológico ni cultivos. A los cinco meses de edad fue referida al Instituto Nacional de Pediatría (INP) para continuar abordaje y manejo.

A su ingreso se encontró a la exploración física activa, reactiva, con edad aparente menor a la cronológica. Peso 4.6 kg ($p < 2$), talla 62 cm (p_{10} - p_{25}), con desnutrición crónica agudizada moderada. Se le encontró adenopatía cervical izquierda de aproximadamente 1 cm de diámetro, no dolorosa a la palpación y móvil, tórax simétrico, campos pulmonares con hipoventilación en región basal derecha, disminución en la transmisión de los sonidos y matidez a la percusión basal derecha, ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad y frecuencia, sin agregados, abdomen blando, depresible, peristalsis presente sin datos de irritación peritoneal, borde hepático palpable a 4 cm por debajo del reborde costal, borde esplénico palpable a 2 cm por debajo del reborde costal, extremidades hipotróficas, íntegras y simétricas.

En un inicio se solicitó radiografía de tórax que demostró opacidad homogénea en lóbulo medio derecho (véase Figura 1a), se realizó posteriormente tomografía axial computada de pulmón de alta resolución (TACAR) donde se observó una extensa área de consolidación parahiliar derecha con broncograma aéreo, patrón en vidrio despulido, bronquiectasias, además de lesión quística en su interior de 4.1 mm en su eje mayor, lesión ocupante de espacio paratraqueal derecho con calcificaciones, con desplazamiento de la tráquea y compresión extrínseca del bronquio principal derecho. Atelectasia en segmento basal posterior izquierdo. Se identificaron lesiones nodulares aisladas en ambos campos pulmonares, de bordes espiculados y con presencia de escasa reacción inflamatoria en la periferia. La cisura interpolar de la pleura anterior se observó desviada a la izquierda por aparente disminución de volumen de la región basal del pulmón ipsilateral (véase Figura 1b y 1c). En la broncoscopia se observó compresión extrínseca no pulsátil en la cara lateral de la tráquea en su tercio medio y granuloma caseoso en emergencia de bronquio principal derecho (véase Figura 3). Se realizó histopatología de líquido del aspirado broncoalveolar, el cual se encontró con inflamación crónica y células epiteliales descamadas. La tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa. La ultraso-

nografía abdominal reportó hígado de tamaño y situación normal, ecogenicidad heterogénea, con parénquima de aspecto granular, con tres imágenes redondeadas, hiperecogénicas hasta de 1.9 mm de diámetro, con halo hipoeecogénico periférico en los segmentos III, IV y VII, sin dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática. La vesícula biliar no fue valorable, la relación corticomedular se reportó conservada, el bazo se encontró de 66 mm con dos imágenes redondeadas hiperecogénicas, no vascularizadas, de 5.5 mm, con halo hipoeicoico periférico. Se diagnosticaron, pues, granulomas hepáticos en ambos lóbulos y granulomas esplénicos (véase Figura 4).

La paciente presentó mejoría durante su evolución y se egresó del servicio con cuádruple tratamiento antifímico.

Se descartó VIH y el test de detección *in vitro* de interferón- γ frente a *Mycobacterium tuberculosis* fue negativo. Actualmente se encuentra en abordaje por probable inmunodeficiencia primaria, los estudios realizados hasta este momento se han reportado negativos.

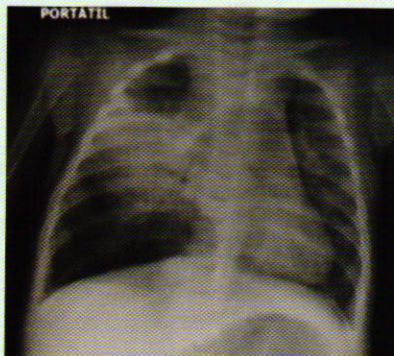


Figura 1a. Radiografía de tórax

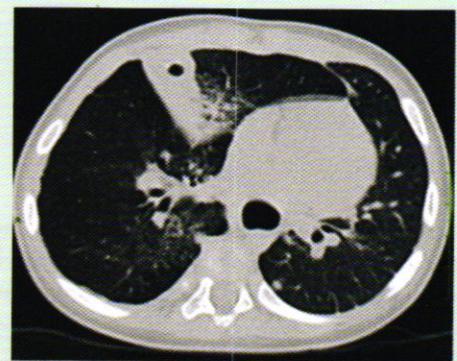
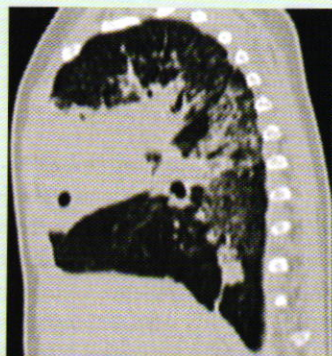


Figura 1b y 1c. TACAR

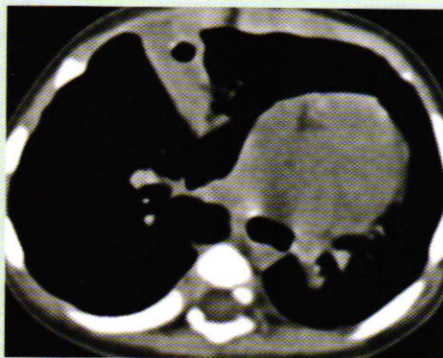


Figura 2. TACAR

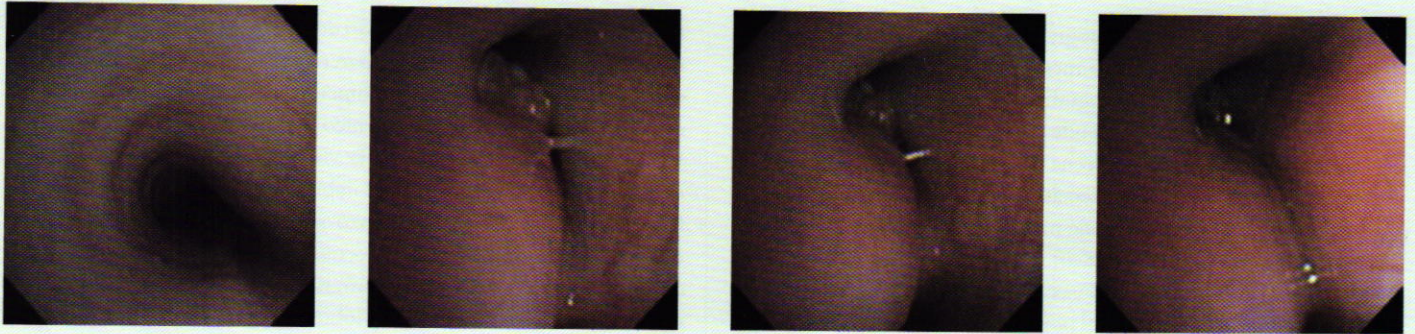


Figura 3. Broncoscopia

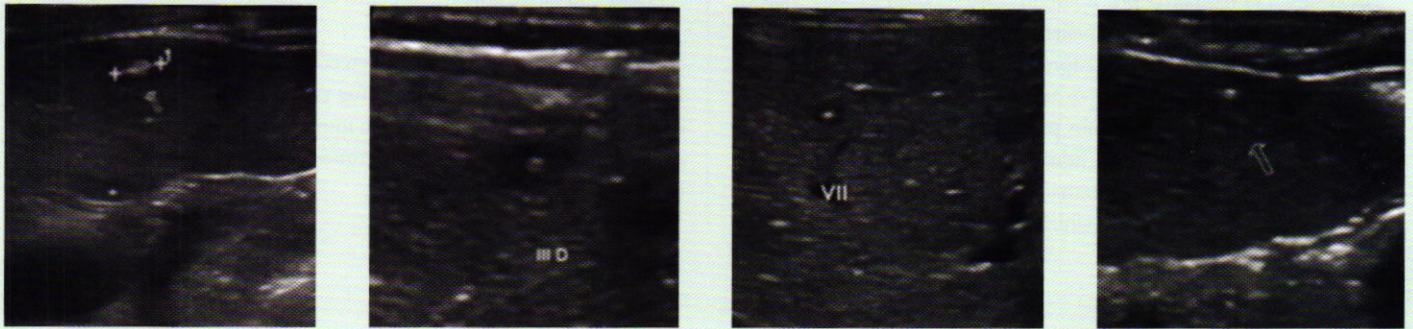


Figura 4. Ultrasonografía abdominal

Discusión

El diagnóstico de tuberculosis infantil se basa en una suma de elementos, entre los que destacan el antecedente de contacto, un derivado proteico purificado (PPD) positivo, los estudios de imagen anormales y el hallazgo del *Mycobacterium tuberculosis* por baciloscopia o histopatología compatible.¹²

El antecedente del contacto bacilífero es el dato más relevante de la historia clínica. Su importancia radica en la alta contagiosidad que presenta un adulto bacilífero con afectación pulmonar, por lo que la identificación y tratamiento de los casos índice ayuda a disminuir y controlar su incidencia en los niños.¹³ Por ende, todo contacto sospechoso deberá estudiarse hasta descartar enfermedad activa. Corresponde tener en cuenta que, mientras más estrecho es el contacto entre el enfermo y el niño, mayor será el riesgo del paciente pediátrico de padecer una infección tuberculosa.¹⁴ La paciente cuenta con antecedente de contacto estrecho y prolongado con su padre (a quien se le realizó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar tres meses después del nacimiento de la paciente y hasta entonces inició el tratamiento).

En la actualidad, el método de referencia es la confirmación bacteriológica mediante cultivo del *Mycobacterium tuberculosis*, que

en los niños está limitado por la naturaleza paucibacilar del padecimiento (por lo que en general la microscopia y los cultivos resultan negativos para bacilos ácido-alcohol resistentes), y por los bajos rendimientos obtenidos con las técnicas realizadas para obtener las muestras.¹⁵ Los métodos de tinción para reconocer al *Mycobacterium tuberculosis* son el de Ziehl-Neelsen y el de auraminarodamina.¹⁶ La expectoración espontánea (baciloscopia), el método ideal para la obtención del *Mycobacterium tuberculosis* en el adulto, suele ser difícil en niños pequeños, pero existen otros métodos útiles para obtener la muestra. Entre ellos se encuentra el esputo inducido, el lavado broncoalveolar por broncoscopia y el lavado gástrico.¹¹ De hecho, en su hospitalización previa, a la paciente se le habían realizado tres lavados gástricos para búsqueda de BAAR, sin embargo fueron negativos.

En pacientes sospechosos, la radiografía de tórax es la clave para el diagnóstico. La presencia de adenopatías intratorácicas o lesiones parenquimatosas que dan la apariencia clínica y radiográfica de una neumonía o atelectasia son las lesiones más comúnmente vistas en la radiografía de tórax de los niños.¹⁷ También se pueden observar otros datos, sobre todo en aquellos con enfermedad tuberculosa primaria progresiva. Uno es el patrón de consolidación, que se localiza con frecuencia en los segmentos posteriores de los lóbulos inferiores y es secundario al escaso drenaje linfático.

Las atelectasias son imágenes radiopacas, triangulares, que producen disminución del volumen pulmonar y desviación ipsilateral del mediastino, secundarias al crecimiento de los ganglios paratraqueales, hiliares derechos o subcarinales; comúnmente se localizan en el lóbulo medio y son unilaterales. Los tuberculomas son masas o nódulos formados durante el proceso de contención del bacilo por parte de la inmunidad celular del individuo, se localizan en particular en lóbulos superiores y la mayoría se calcifica. El derrame pleural es producto de la respuesta de hipersensibilidad retardada secundaria a la presencia de bacilos en la cavidad pleural, es unilateral, de moderada cantidad y sin tabicaciones; algunos autores consideran que este dato es característico de tuberculosis en los adolescentes. La forma miliar resulta de una diseminación hematogena y se caracteriza radiológicamente por un patrón micronodular (1-3 mm), localizado de manera uniforme en todos los segmentos pulmonares, es de bordes bien definidos y aparece seis semanas después de la primoinfección. La caverna se caracteriza por una imagen localizada que disminuye la densidad pulmonar, con nivel hidroaéreo en su interior, paredes gruesas y bordes irregulares; esta complicación resulta de la incapacidad del sistema inmunitario para contener la infección, con el drenaje del material caseoso a un bronquio.^{18,19} Con respecto a este último posible dato, se realizó una extensa revisión de la literatura y se encontraron reportes escasos a nivel mundial de tuberculosis cavitaria en niños, desde 1979 hasta 2010 y edades desde tres meses hasta siete años. Esto refleja que las cavernas como dato en la tuberculosis infantil es poco frecuente.²⁰⁻²⁹

La radiografía suele no ser suficiente, por lo que la tomografía axial computada (TAC) puede ser una herramienta precisa para la identificación de lesiones no visibles en una radiografía convencional.³⁰ Las imágenes más sugerentes por TACAR de tuberculosis activa en la población general son cavitaciones, nódulos centrolobulillares o la presencia de un patrón de árbol en gemación.³¹ La paciente cursó con distintos patrones radiográficos, como opacidad homogénea en lóbulo medio derecho y derrame pleural derecho. Por persistencia de estos datos en la radiografía de tórax, se realizó la TACAR de pulmón donde se detallaron los hallazgos previamente mencionados.

Aún en la actualidad existe desconocimiento en ciertos criterios diagnósticos, como la indicación de realizar una u otra técnica para el aislamiento microbiológico (jugo gástrico frente a esputo inducido), TACAR de tórax o estudio endoscópico. Además, en los últimos años se han realizado modificaciones en la interpretación de las pruebas clásicas, como la prueba de tuberculina debido a cambios epidemiológicos y se han producido algunos avances importantes, como el desarrollo de las pruebas de producción de interferón- γ y las técnicas de biología molecular. No obstante, los métodos disponibles siguen siendo insuficientes para asegurar un abordaje diagnóstico óptimo de esta enfermedad, sobre todo en niños pequeños y en inmunosuprimidos, donde aún hay menor experiencia.³²

En resumen, puesto que la paciente persistió con sintomatología respiratoria a pesar de antibioticoterapia adecuada, además del antecedente de contacto con adulto bacilífero, era alta la posibilidad de tuberculosis pulmonar. Se descartó tuberculosis congénita porque la madre se encontraba asintomática y su radiografía de tórax fue normal. Las baciloscopias en jugo gástrico fueron negativas y la prueba de detección *in vitro* de interferón- γ frente a *Mycobacterium tuberculosis* fue negativo. Sin embargo, la TACAR (con presencia de cavitación), la broncoscopia (que demostró granuloma caseoso) y la ecografía abdominal (que también mostró granulomas) fueron altamente sugerentes de tuberculosis diseminada, por lo que la paciente inició tratamiento acortado estrictamente supervisado.

Conclusiones

La fisiopatología de la infección tuberculosa en los niños es distinta a la de los adultos. La multiplicación de las bacterias es muy rápida, y debido a la inmadurez de su sistema inmune, tienen un riesgo mayor de progresar de infección a enfermedad y de presentar formas graves y diseminadas de tuberculosis. Los menores de cinco años pueden desarrollar estas formas graves con un mayor riesgo de presentar enfermedad extrapulmonar, fundamentalmente tuberculosis miliar o meníngea en menos de tres meses tras la infección.³³ Un niño menor a un año de edad tiene una probabilidad de 10 a 20% de desarrollar tuberculosis diseminada o meníngea en comparación con un niño mayor de dos años de edad que tiene sólo una probabilidad del 0.5%.¹⁴

La importancia del presente caso radica en la rara presentación de caverna en esta edad. En la edad pediátrica es difícil realizar el diagnóstico definitivo de tuberculosis, por lo que conviene mantener una alta sospecha en los casos con alto riesgo, en donde el antecedente epidemiológico, el PPD, la búsqueda de BAAR por

Referencias

- 1 Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2013. Link: WHO/HTM/TB/2013.15
- 2 World Health Organization. Data and statistics. 2012
- 3 SINAVE/DGE/SALUD 2014. Información preliminar
- 4 Organización Mundial de la Salud. Programas y proyectos. 2012
- 5 Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis 2013. Link: WHO/HTM/TB/2013.15

Referencias

- 6 Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-91
- 7 Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int Tuberc Lung Dis* 2004;8:286-98
- 8 Secretaría de Salud. Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. México 2007. Programa nacional de tuberculosis
- 9 Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 120 October 2004, pp 213-232.
- 10 Cruz I, Salcedo M. Tuberculosis ganglionar. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Arch Pediatr Urug* 2011; 82(1): 18-22
- 11 Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:636
- 12 Cruz IA, Velásquez JS. Tuberculosis infantil ¿Cómo diagnosticarla? *Arch Argent Pediatr* 2012;110(2):144-151
- 13 Gutiérrez CD, Moreno MC, Araya DA, et al. Estudio del niño en contacto con paciente tuberculoso. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (5): 423-428
- 14 Ministry of Health. Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand 2010. Wellington: Ministry of Health. Published in September 2010 by the Ministry of Health. This document is available on the Ministry of Health's website: <http://www.moh.govt.nz>
- 15 Perez CV. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2012, 24:319 – 328
- 16 Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. Parte 1 Baciloscopia. OPS/OMS. 2008
- 17 Mejía RO. Presentación clínica y radiológica de la tuberculosis pediátrica clínica. *Rev Med Hondur*, vol. 78, no. 1, 2010
- 18 Domínguez DF, Fernández B, Pérez DM, et al. Clínica y radiología de la tuberculosis torácica. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30 (Supl. 2): 33-48.
- 19 Juárez BM, Zaragoza BK, Criales CJ. Tuberculosis pulmonar. *Anales de Radiología México* 2009;4:319-329
- 20 Cázares GL, Huerta RJ, Barragán JR, et al. Manejo de la enfermedad cavitaria pulmonar en tres niños. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77(1); 17-21
- 21 González N, Pawluk V. Tuberculosis cavitaria en niños menores de 5 años. *Arch Argent Pediatr* v.105 n.2 buenos aires mar./abr. 2007
- 22 Casanova BM, Meléndez BE, Simón EG, et al. Tuberculosis cavitaria en el niño. A propósito de una observación. *Vox Paediatrica* 11,1 (15-18), 2003
- 23 Dala SE, Cleaves TF, Velásquez GO. Tuberculosis Cavitaria en un lactante con Meningitis. Reporte de un caso. *Revista Medica Hondurena* - vol. 57 -1989
- 24 Claro M, Alabart N, Fattore M, et al. Tuberculosis pulmonar cavitaria en huésped inmunocompetente. *Arch Argent Pediatr* 2000;98(6):393

Referencias

- 25 Maniar B. Caviting pulmonary tuberculosis below age of 2 year. *Indian pediatrics* 1994;31:181-190
- 26 Hest VR, De Vries G, Morbano G, *et al.* Cavitation tuberculosis in an infant: case report and literatura review. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7):667-70
- 27 Teeratakulpisarn J, Lumbigarnon P, Pairojkul S. *et al.* Cavitary tuberculosis in a Young infant. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13(6):545-546
- 28 Harris Vj, Schauf V, Duda F, *et al.* Fatal tuberculosis in young children. *Pediatr* 1979;63(6):912-914
- 29 Vidal LM, De la Vega JF, Baquero AF, *et al.* Tuberculosis cavitaria en la edad pediátrica. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 531-534
- 30 Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003 Oct;3(10):624-32
- 31 López LA, Garnica TF, López MM. Diagnóstico de tuberculosis pulmonar en pediatría. *Rev Méd-Cient "La Luz Vida"* 2012;3(1):42-47
- 32 Moreno PD, Andrés MA, Altet GN, *et al.* Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)* 2010;73(3):143.e1-143.e14
- 33 Herranz M, Bernaola E. Características de la enfermedad tuberculosa en la infancia. *Anales Sis San Navarra* v.30 supl.2 Pamplona 2007
- 34 Miranda GG, Díaz JP, Arancibia PH, *et al.* Manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar. *Rev Chil Radiol* v.10 n.4 Santiago 2004