



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



Tuberculosis de Sistema Nervioso Central en el Adulto

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Infectología

María Luisa Hernández Medel

Junio 2014

Tuberculosis de SNC

- La afección de SNC ocurre en 5-10% de las formas extrapulmoares de TB, de infección activa por *Micobacterium tuberculosis*
- Las personas con VIH+ tienen 5 veces mas probabilidades de tener TB en SNC
 - **Meningitis**
 - **Tuberculoma**
 - **Absceso tuberculosos**
- La afección de SNC es la forma extrapulmonar mas grave de *M tuberculosis*

Riesgo relativo de TB y TB de SNC en pacientes con infección por VIH y trasplante de órganos sólidos

Categoría de pacientes	Riesgo Relativo	
	TB	TB SNC
Ptes VIH+	20.6-36.7	2.1, 5.0 ^a , 5.3 ^a
Receptor de TOS		
Pulmón	73.3 ^b
Hígado	29.5 ^b
Riñón	19.0 ^b
Corazón	13.7 ^b

^a solo TB meningea

^b limitado datos no disponibles

Tuberculosis de SNC

patogenia

- Como resultado de diseminación hematológica de *Micobacterium tuberculosis* del foco pulmonar primario y formación de pequeños focos pequeños subependimarios en cerebro y cordón espinal
- La ruptura de focos y liberación de bacterias al espacio sub-aracnoideo que produce meningitis
- Si estos focos se agrandan pueden formar granulomas

Patogenia

- La inmunosupresión inducida por VIH, de tipo celular puede inhibir la respuesta intracerebral al bacilo de TB con incremento la formación de absceso y tuberculoma

Factores de Riesgo

- Inmunocompromiso (40% de VIH+ tienen formas extrapulmonares de TB)
- Alcoholismo
- Diabetes mellitus
- Tratamiento con corticoesteroides
- Agentes que bloquean acción de factor de necrosis tumoral

J Infect 2009; 59; 167-187

Clin Infect Dis 2011; 53(9): 915-926

Meningitis Tuberculosa (MT) MT)

- Ocurre en 5% de todas las TB extrapulmonares
- 40-66% de los pacientes con TB meníngea tienen TB extrameníngea al momento del diagnóstico
- En una población de 2205 ptes con TB, 10 % con MT son VIH + comparado con 2% VIH-
- MT es > en pacientes VIH+ con cuenta de linfocitos TCD4 < 100 células



- J Infection 2009;59: 167-187

Presentación clínica de meningitis tuberculosa

Síntomas	Frecuencia
• Cefalea	50-80%
• Fiebre	60-95%
• Vomito	30-60%
• Fotofobia	5-10%
• Anorexia y pérdida de peso	60-80%
Signos clínicos	
• Rigidez de nuca	40-80%
• Confusión	10-30%
• Coma	30-60%
• Nervio craneal (III, IV, VII)	30-50%
• Hemiparesia, Hemiplejía	10-20%
• Crisis convulsivas	5%

Tuberculoma (granuloma tuberculoso)

- Presentación mas sub-aguda que MT
- Puede ocurrir sin meningitis, en conjunto con MT en 10%
- Las características clínicas dependerán del sitio anatómico involucrado
 - Cefalea crisis convulsivas
 - Déficit focal neurológico
 - Papiledema
- Lesiones ocurren
- Cerebro
- Cordón espinal
- Espacio, aracnoideo, subaracnoideo y espinal

J Infect 2009; 59; 167-187

Clin Infect Dis 2011; 53(9): 915-926

Absceso tuberculoso

- Tienden a ser mas grandes que los tuberculomas > 3 cm de diámetro
- El curso clínico del absceso tuberculoso es mas agudo que tuberculoma
- Fiebre
- Cefalea
- Déficit neurológico focal
- Personas VIH+, con TB en SNC el 20% presenta absceso cerebral comparado con 4-7.5% de TB en SNC VIH- con absceso cerebral

J Infect 2009; 59; 167-187

Clin Infect Dis 2011; 53(9): 915-926

Manifestaciones Clínicas

Enfermedad	Manifestaciones clínicas	Diagnóstico	Resultados
<p>Meningitis tuberculosa</p> <p>Inicio insidioso</p> <p>Similar presentación VIH+,VIH-</p>	<p>Alteración mental</p> <p>Fiebre,</p> <p>Cefalea</p> <p>signos meníngeos</p>	<p>PPD es raro sea +.</p> <p>TAC o IRM, exudados basal, vasculitis, zonas de infarto, hidrocefalia comunicante</p>	<p>> Mortalidad 6-9 meses, factores asoc: bajo Hto, CD4, TX ARV antes de presentación. 10% pueden tener tuberculoma</p>
<p>Tuberculoma</p> <p>Inicio insidioso</p>	<p>Fiebre</p> <p>cefalea</p> <p>Déficit motor focal</p> <p>Papiledema</p> <p>crisis convulsivas</p>	<p>TAC/IRM: Lesión hipodensa, < 1 cm múltiples, generalmente no produce efecto de masa</p>	<p>No diferencias conocidas</p>
<p>Absceso tuberculoso</p> <p>Inicio agudo /subagud</p> <p>+ común en VIH+</p> <p>20% VIH+ 4-7% VIH-</p>	<p>Fiebre</p> <p>Cefalea</p> <p>Déficit motor focal</p> <p>crisis convulsivas</p>	<p>42% RX de tórax anormal</p> <p>TAC/IRM lesión hipodensa 3 cm</p>	<p>No diferencias conocidas</p> <p>Infect 2009: 59; 167-187 Clin Infect Dis 2011: 53(9): 915-926</p>

Anormalidades de LCR

Meningitis tuberculosa	Tuberculoma	Absceso Cerebral	TB en co-infección con VIH
<p>Cuenta de 100-400 mm³ (89%) linfocitos 80-90,% proteínas >40 mg/dl (77%), radio glucosa < 0.06 (67%), presión de apertura > 200 mm H₂O (54%)</p>	<p>Células normal o 10-100 mm³ (50%), Hiperproteíorraquia (88%) Hipogluorraquia (83%)</p>	<p>Células 10-100 mm³ (50%), Hiperproteíorraquia Hipogluorraquia</p>	<p>Baja presión de apertura , pleocitosis en LCR ≤ 5 cel o ausente en 11-18 %. En ptes con pleocitosis mismos valores que ptes sin VIH. VIH con CD4 < 50 cel/uL pleocitosis rara (77-85%) 64% triada clásica: pleocitosis, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia</p>

Pruebas Diagnósticas

	Meningitis tuberculosa	Tuberculoma	Absceso Cerebral	TB en co-infección con VIH
BAAR	20% + 1 muestra 87% + 3 muestra	Generalmente -	Generalmente -	Similar sensibilidad, alta mortalidad en muestras +
Cultivo	11% una serie sensib 52% 83% con 3 muestras	Generalmente -	Generalmente -	Similar sensib. M tuberculosis + aislado.
PCR	Sensibilidad 56% Especificidad 98% El diagnóstico no puede ser excluido basado en resultados por PCR	Sensibilidad 4-100% Especificidad 98% El diagnóstico no puede ser excluido basado en resultados por PCR	Sensibilidad 4-100% Especificidad 98% El diagnóstico no puede ser excluido basado en resultados por PCR	Datos insuficientes
niveles de INF- γ	INF- γ > 6.4 IU/MI, sensib 70% y especific 94%, Utilidad solo uso simultaneo PCR e INF- γ , 80% sensib y 92.3% especificidad	Datos insuficientes	Datos insuficiente	Datos insuficientes
ADA	> 8 U/L (10 U/I) sensib 59% y especific 96%. No puede discrimiar entre MT y MB.	Datos insuficientes		No diferencia en niveles . 12.6 IU/mL VIH+ 13.5 IU/ml VIH-

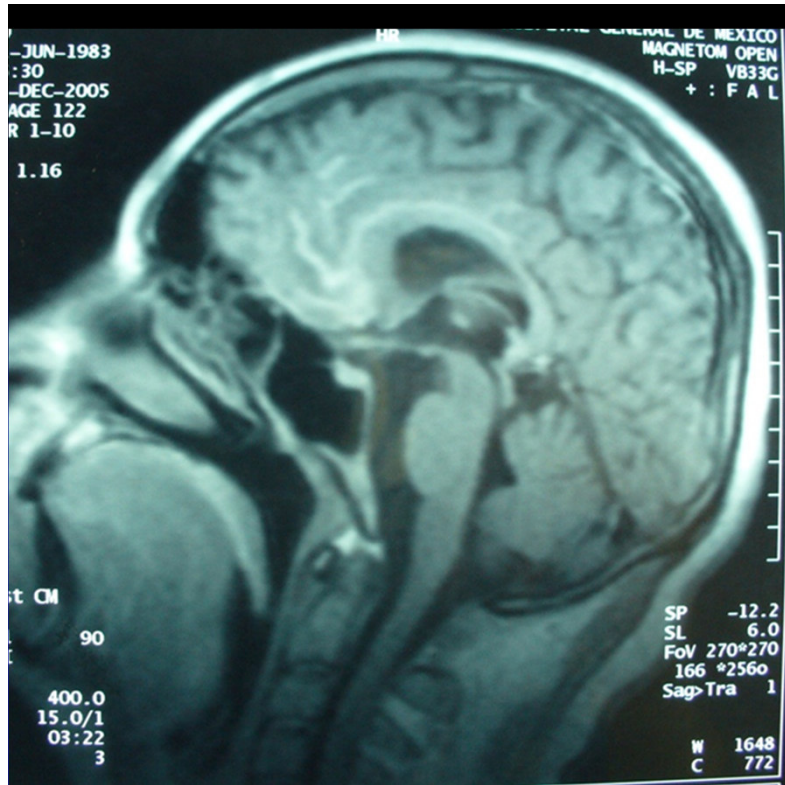
Infect 2009; 59; 167-187

Clin Infect Dis 2011; 53(9): 915-926

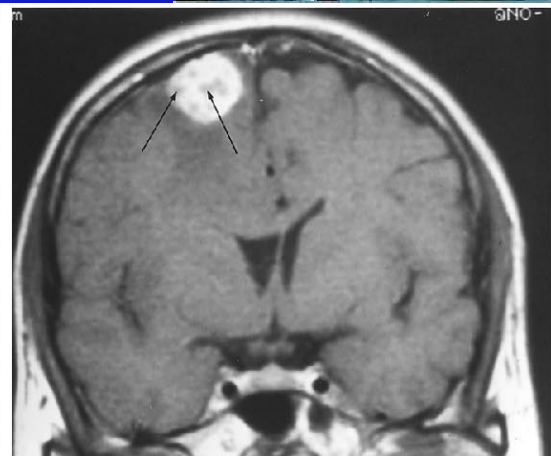
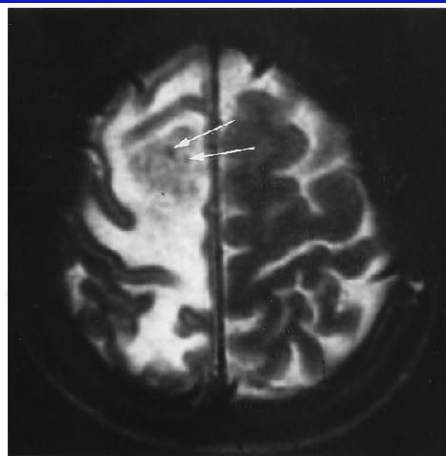
	Country	TB reference standard diagnoses (samples)	TB not diagnosed (samples)	Main sample types testing positive for TB (samples)	Reference standard for TB diagnosis	Xpert MTB/RIF assay sensitivity for TB, % (95% CI)	Xpert MTB/RIF assay specificity, % (95% CI)
Testing of various extrapulmonary samples for TB							
Armand et al, 2011 ³²	France	32	NA	Lymph nodes (16), pleural fluid (7), bone (5)	Culture (solid and liquid media)	53.1% (34.7-70.9)	NA
Causse et al, 2011 ³²	Spain	41	299	Tissue biopsy samples (18), CSF (6), gastric aspirates (8), pleural fluid (4), purulent exudates (5)	Culture (solid and liquid media)	95.1% (83.5-99.4)	100% (98.8-100)
Friedrich et al, 2011 ³³	South Africa	20	5	Pleural fluid (25)	Culture (liquid media)	25.0% (8.7-49.1)	100% (47.8-100)
Hillemann et al, 2011 ³⁴	Germany	45	476	Tissue (30), gastric aspirate (8), urine (5)	Culture (solid and liquid media)	77.3% (60.5-87.1)	98.2% (96.0-98.9)
Ligthelm et al, 2011 ³⁵	South Africa	30	18	Fine needle aspiration lymph node biopsy	Composite standard: positive cytology + acid-fast bacilli and/or culture of TB	96.6% (86.6-100)	88.9% (69.6-100)
Moure et al, 2012 ³⁶	Spain	108	41	All smear-negative, pleural fluid (26), lymph nodes (34), abscess aspirates (17), tissues (12)	Culture (solid and liquid media)	58.3% (48.5-67.8)	100% (91.4-100)
Vadwai et al, 2011 ³⁷	India	283	250	Tissue biopsy samples (105), pus (98), body fluids (24)	Composite of smear, culture, clinical, radiology, and histology	80.6% (75.5-85.0)	99.6% (97.8-100)
Zeka et al, 2011 ³⁸	Turkey	48	128	Pleural fluid, lymph node biopsy, CSF, urine, skin biopsy samples, pericardial fluid	Culture (solid and liquid) or suggestive clinical features, radiology or histology	54.2% (40.3-67.4)	100% (97.2-100)
Tortoli et al, 2012 ³⁹	Italy	268	1206	Tissues biopsies or fine needle aspirates (94), pleural fluid (18), gastric aspirates (61), pus (55), CSF (14), urine (16), peritoneal, synovial, or pericardial fluid (10)	Culture (solid and liquid) or suggestive radiology or histology with documented positive response to TB treatment	81.3% (76.2-85.8)	99.8% (99.4-100)
Testing of urine samples from patients infected with HIV with culture-positive pulmonary TB							
Lawn et al, 2012 ⁴⁰	South Africa	84 outpatients screened before antiretroviral therapy	NA	2.0 mL of urine	Sputum liquid culture	Overall: 19.0% (11.3-29.1); CD4 <50: 44.4%; CD4 50-150: 25.0%; CD4 >150: 2.7%	NA
Peter et al, 2012 ⁴¹	South Africa	113 inpatients	62	1.0-10.0 mL of urine (+/- centrifugation)	Liquid culture of sputum or extrapulmonary sample	Overall: 47.8% (38.8-56.9); CD4 <200: 53.8%; CD4 >200: 30.8%	98% (95-100)

Only studies with at least 20 reference standard diagnoses of extrapulmonary tuberculosis were included. TB=tuberculosis. MTB=Mycobacterium tuberculosis. RIF=rifampicin. NA=not applicable.

Table 1: Summary of studies of the diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis



50% TB en SNC, RX TB activa,
 10% miliar.
 TAC/IRM : Leptomeningitis
 Vasculitis, infartos
 Tuberculoma
 Absceso cerebra
 Hidrocefalia
 Espectrometria gran utilidad
 Alto pico lípidos CH₂



A

B

C

Espectroscopia

- En años recientes esfuerzos en Radioimagen
- Formación de imágenes de difusión ponderadas transferencia de magnetización de protones en IRM.

Table 2: Summary of the metabolites observed in the 3 types of brain abscesses studied

Type of Abscess	Metabolite*						
	Amino Acid (0.9 ppm)	Lipid (1.3 ppm)	Lactate (1.3 ppm)	Lipid + Lactate	Acetate (1.9 ppm)	Succinate (2.4 ppm)	(3.6–3.8 ppm)†
Pyogenic	89	–	46	45	25	18	–
Tubercular	–	9	–	2	–	–	–
Fungal	4	1	4	3	–	–	5

* The figures indicate the number of abscesses that showed the presence of a particular metabolite.

† Multiple peaks between 3.6 and 3.8 were assigned to trehalose, as reported in the literature.¹²

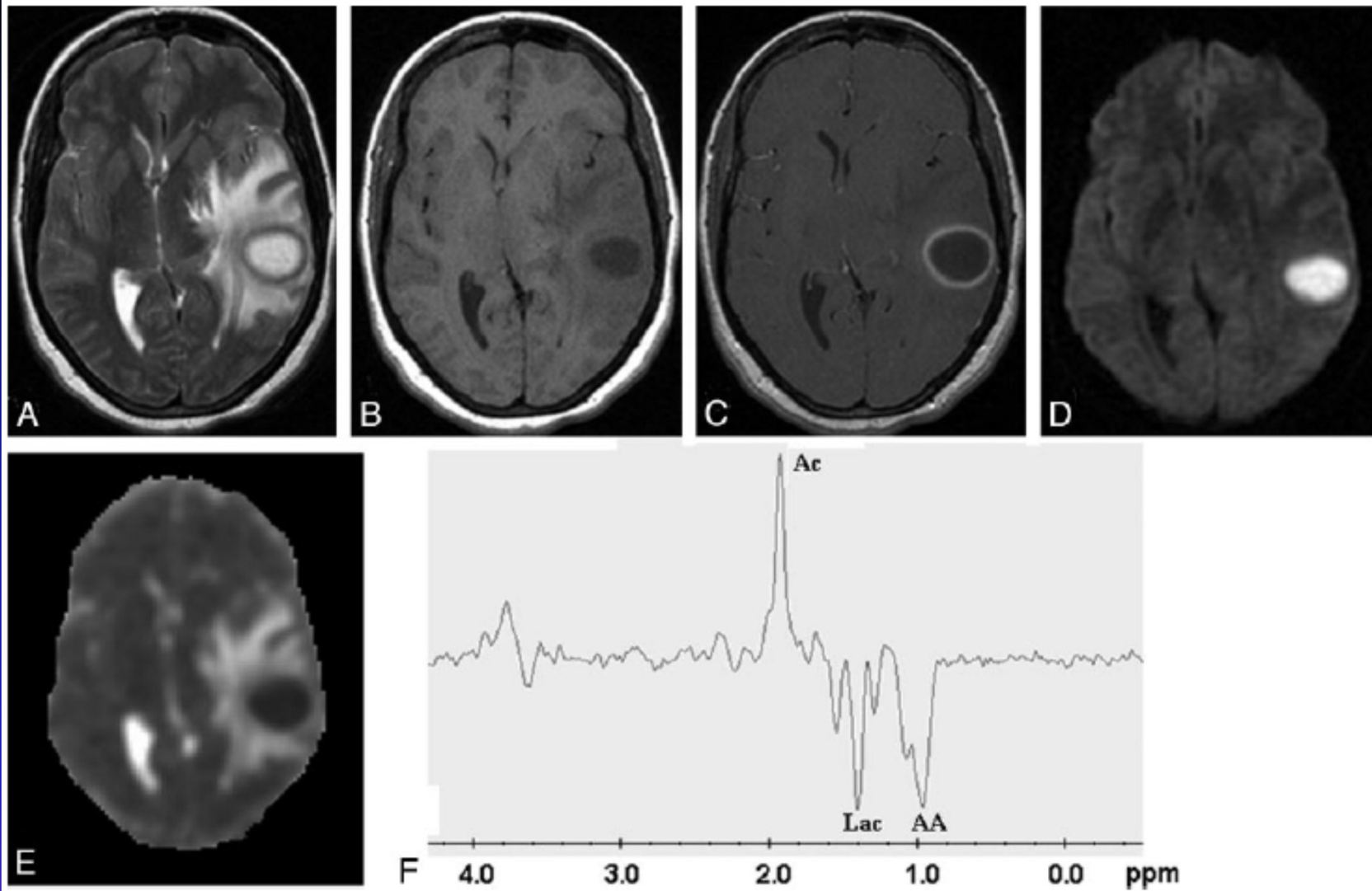
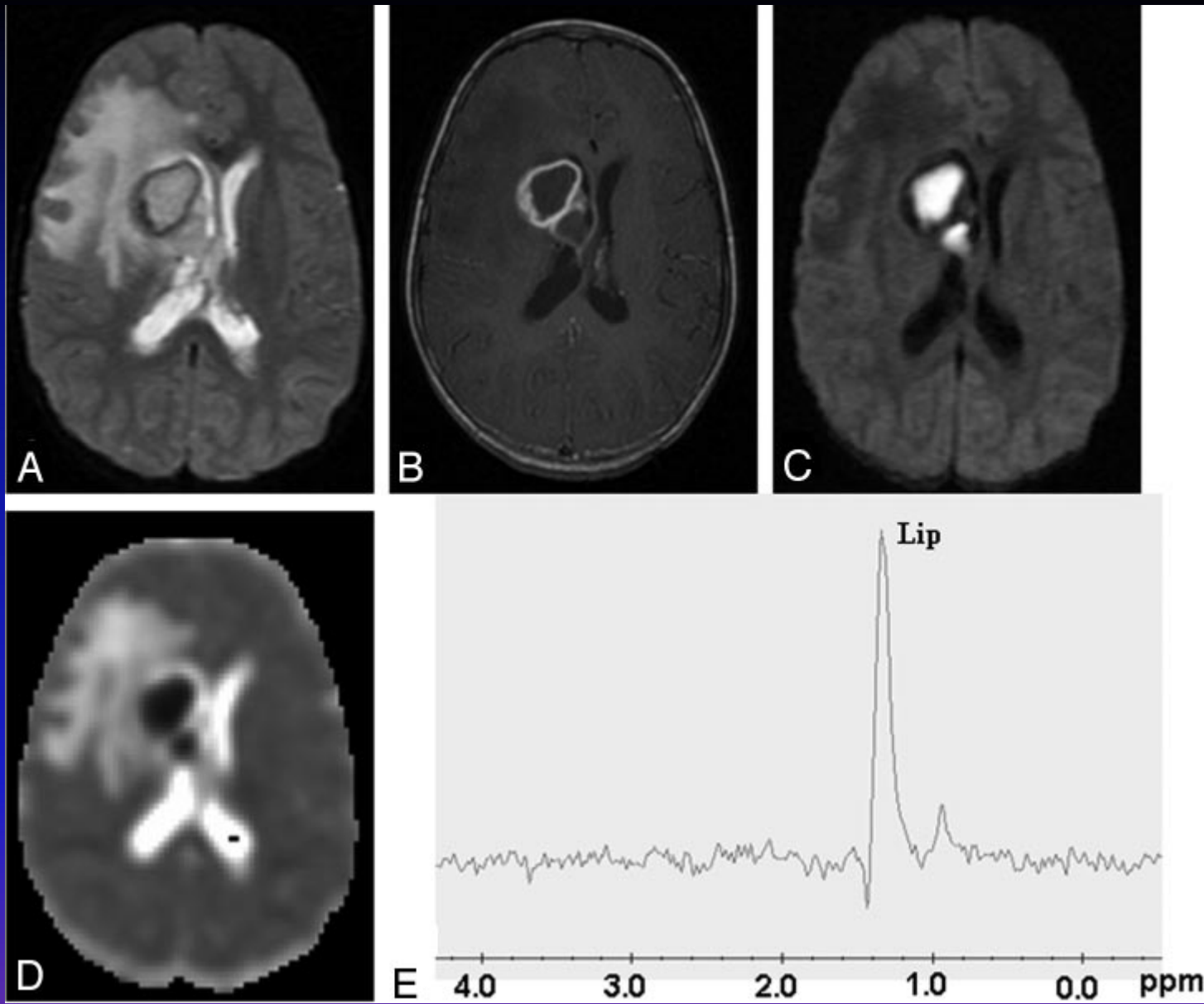


Fig 1. Pyogenic abscess in the left temporal lobe of a 31-year-old woman.



Espectroscopia en absceso tuberculoso, gran pico de lípidos

Sospecha TBM
Factores riesgo
signos/síntomas

Investigación

Tele de tórax,
TAC/IRM cráneo (contrastada)
ELISA para VIH
Punción lumbar : 6 -10 ml , (Micobacterias,
VDRL, Criptococo, Toxoplasma)

BAAR + ó PCR
en LCR
Citológico/cito
químico

NO

SI

2 o mas de los siguiente
> = 1 FR para TB SNC (A)
> = 3 datos sugest MT (C)
Evidencia TB otra parte

No

Repetir PL 48 hr
Considerar IRM
Buscar TB otro sitio

Pte con meningitis, LCR gluc
baja, hiperproteinorraquia ,
pleocitosis , focalización
neurológica .
Continuar el estudio.

Inicio de terapia
antituberculoso +
esteroide

A

Factores de riesgo TB
SNC: VIH, TOS, contacto
TB pul

B

Signos/síntomas
Inicio insidioso
Fiebre, cefalea,
confusión, coma.
Meningismo,
hemiparesia,
convulsiones

C

Datos sugest: MT
Síntomas > 5 días
WBC sérica 15,000
WBC LCR 5-750 mm³
LCR > 90%, linf
Gluc < 50% sérica
Imagen: reforzamiento
basal. Infarto, hidroce

D

Punción lumbar
Glucosa comp/ sérica
BAAR y Cultivo
PCR px Micobacterias
VIH+ test px criptococo

Sospecha de Tuberculoma si factores riesgo de TB SNC (A) signos/síntomas tuberculoma (B)

Investigación
Tele de tórax,
TAC / IRM cráneo (contrastada)
ELISA para VIH .PL : 6 -10 ml , (micobacterias, VDRL, Criptococo)

TAC/IRM : 1 mas lesiones reforzadas con edema perilesional

NO
Tuberculoma de SNC poco probable

SI
PL si no se contraindica 6 ml: BAAR + o PCR + caract citoqui/citológica compatible

No
Invest TB otro sitio

Si VIH+: Toxoplasma, criptococo, LNH, considerar biopsia cerebral

Si
Inicio de terapia antituberculoso + esteroide

A
Factores de riesgo TB SNC: VIH, TOS, contacto reciente con TB pul

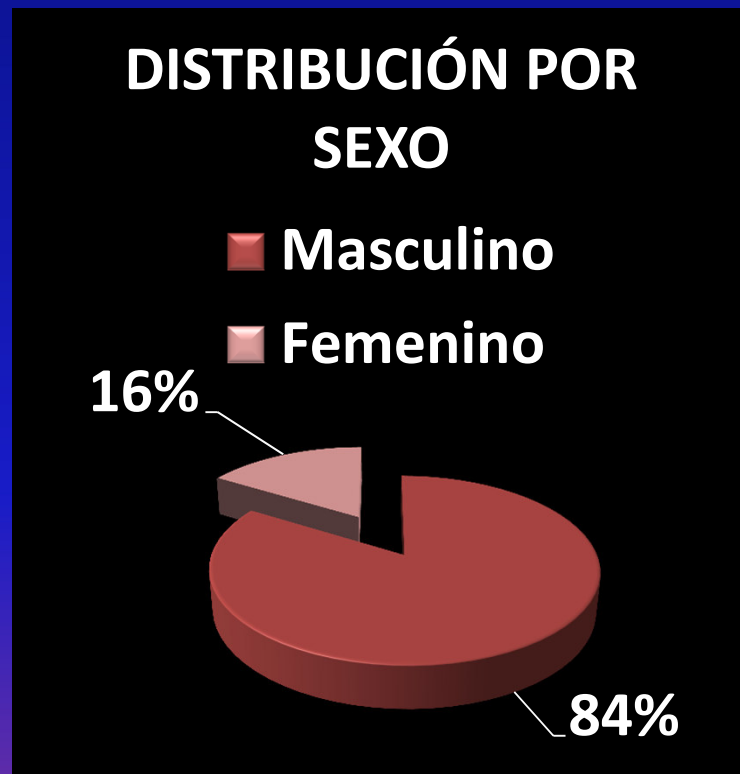
B
Signos/síntomas de **tuberculoma SNC**
Cefalea, convulsiones, déficit focal , fiebre, hipertensión endocraneana, vomito perdida de peso

C
Punción lumbar : si células obs diferencial
Glucosa comp/ sérica
BAAR y Cultivo
PCR px Micobacterias
VIH+ consi dera r, toxoplasma, criptococoma

J Infect 2009; 59; 167-187
Clin Infect Dis 2011; 53(9): 915-926
Am J Trop Med Hyg 2007;77;3. 555-559

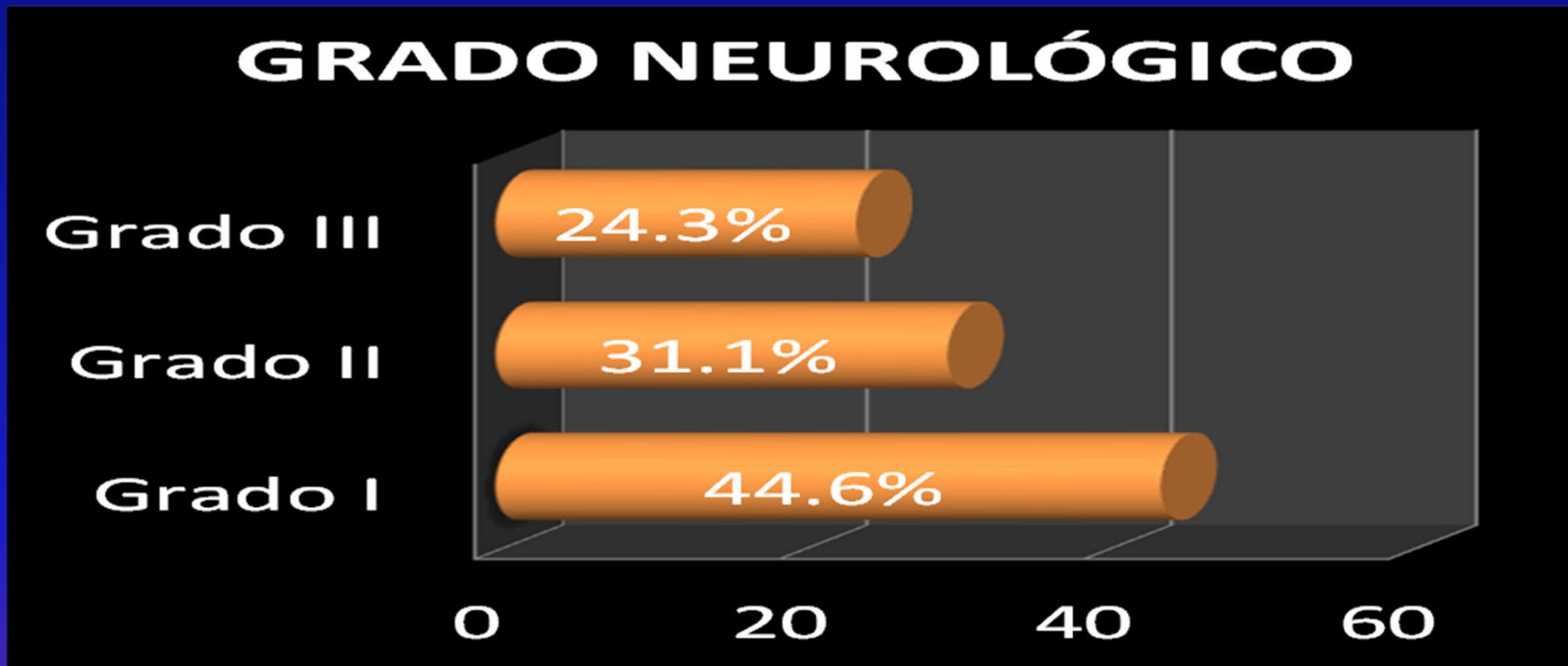
**Pacientes Co-infectados con VIH/SIDA y Meningitis Tuberculosa,
Hospitalizados en Servicio de Infectología del Hospital General de
México de julio 2002 a diciembre 2010.**

74 pts con VIH/SIDA y Meningitis tuberculosa.



Edad	17-66
CD4	19-475
Días de estancia	1-53

Estadio clínico de MT

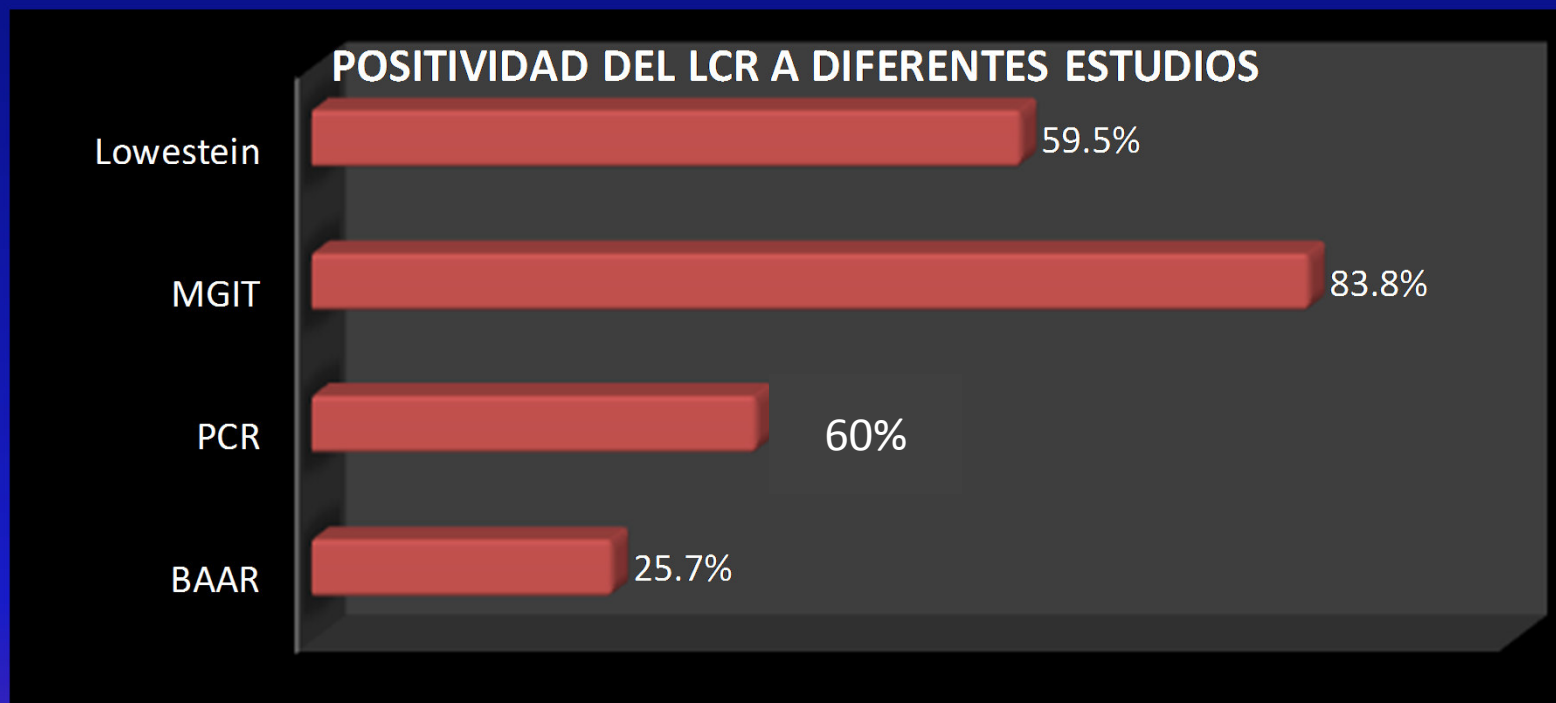


Velazquez, Arreguín XXXVI Congreso
Nacional de Infectología y microbiología
Clínica , junio 2011 Puebla

Síndrome clínicos de Meningitis TB/VIH

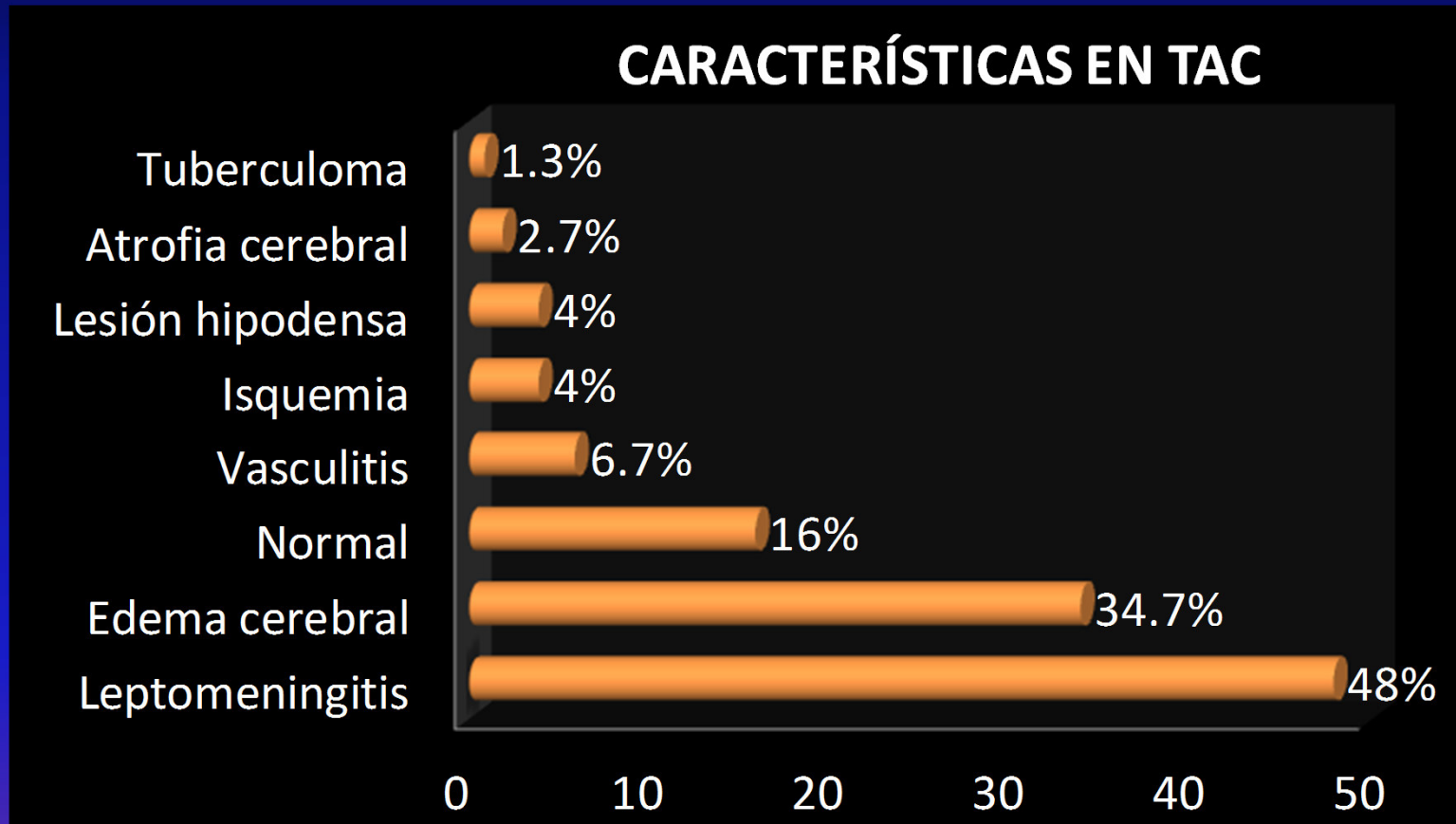


Método diagnóstico de meningitis TB/VIH



Velazquez, Arreguín XXXVI Congreso Nacional de
Infectología y microbiología Clínica , junio 2011
Puebla

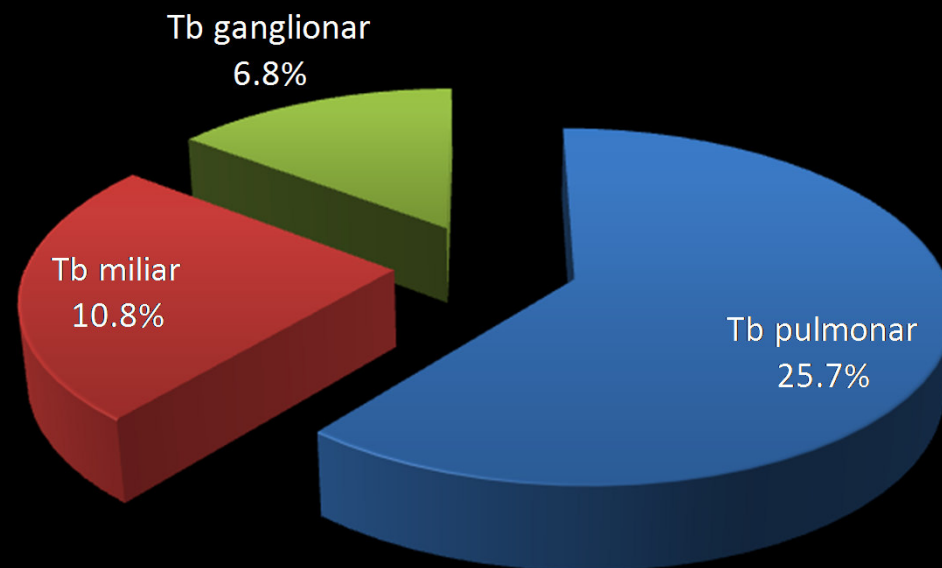
Hallazgos en la TAC de lesiones por Meningitis Tuberculosa



Velazquez, Arreguín XXXVI Congreso Nacional de
Infectología y microbiología Clínica , junio 2011 Puebla

Tuberculosis Extrameningea

PRESENCIA DE TB EN OTRO SITIO



Motivo de egreso 53(71.6%) mejoría
21 (28.4%) defunción.

Velázquez, Arreguín XXXVI Congreso Nacional de
Infectología y microbiología Clínica , junio 2011 Puebla

Terapia: Meningitis tuberculosas

- Tratamiento estándar antituberculosos + esteroides

**Primario (12 meses)*
2 HRZE / 10 H3R3**

La terapia es igual para TBM en pacientes con VIH y no VIH reactivos.

Dexamethasone, Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinase Concentrations and Clinical Outcomes in Tuberculous Meningitis

Justin A. Green^{1*}, Chau T. H. Tran², Jeremy J. Farrar², Mai T. H. Nguyen², Phu H. Nguyen², Sinh X. Dinh², Nghia D. T. Ho², Chuong V. Ly², Hien T. Tran², Jon S. Friedland^{1*}, Guy E. Thwaites³

¹ Department of Infectious Diseases and Immunity, Imperial College London, London, United Kingdom, ² Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam, ³ Centre for Molecular Microbiology and Infection, Imperial College London, London, United Kingdom

- Estudio clínico controlado, placebo / Dexametasona
- 37 sujetos con TBM que recibieron tratamiento antituberculosos estándar + Dexametasona/placebo 18 y 19 pacientes por grupo.
- Se midió en LCR MMPs, TIMPS, MMP-9.
- Se observó una significativa disminución de MMP-9 en etapa temprana, día 5 de terapia con Dexametasona pero no significante cambios en MMPs y TIMPS
- Tendencia a una disminución de IFN- γ en LCR
- La disminución de MMP-9 se relacionó con la cuenta NTS en el LCR.
- Dexametasona disminuye tempranamente las concentraciones de MMP-9 en LCR y que este podría ser el mecanismo por el que los esteroides mejoran los resultados en TBM

Esteroides-TBM

- Se considera que los cambios de dexametasona son por alteración en expresión MMPs en tejido cerebral.
- MMPs: (Metaloproteínas) son mediadores de degradación de matrix extracelular. implicados no solo en TBM. también se ha documentado MMPs en Demencia, esclerosis múltiple y Alzheimer's.
- TIMPs: inhibidores tisulares de MMPs.
- Las MMP son producidos por MQs en TB.
- MMP-9 se incrementa en todas las formas de meningitis, y es la mas importante en iniciar el flujo de leucocitos al SNC
- Sus concentraciones se correlacionan con desenlace fatal y extenso daño de tejido cerebral

Gracias

Diagnóstico Meningitis

Líquido cefalorraquídeo

- BAAR. (puede ser + 80% adultos)
- Cultivos líquidos (MGT) pueden recuperar mas bacterias que los medios solidos (Resultados mas de 2 semanas)

PCR

- Estudios de amplificación de ácidos nucleicos por PCR con sensibilidad de 56% y especificidad de 98%
- La sensibilidad del BAAR y cultivo en LCR disminuye rápido con inicio de tratamiento
- El DNA de la micobacteria puede ser detectable en LCR hasta 1 mes después de inicio de terapia

Diagnóstico Microbiológico

Tuberculoma

- BAAR en LCR sensibilidad
- examen de tejido para confirmar diagnóstico
- Biopsia por esterotaxia son necesaria px obtención de muestras
- Inmunohistoquímica para detección de antígenos de TB, o PCR de tejido cerebral

TB espinal

- BAAR sensibilidad
- Examen de tejido para confirmar diagnóstico



Tuberculomas en SNC

Tuberculomas sin meningitis

- Las características clínicas dependerán del sitio anatómico involucrado
- Frecuentemente son asintomáticos
- **Los tuberculomas no se pueden distinguir de otras masas cerebrales por características clínicas.**

Síntomas constitucionales

- Cefalea
- Fiebre
- Pérdida de peso
- Crisis convulsivas focales o generalizadas
- Focalización
- Papiledema
- En ptes con VIH la presentación puede ser atípica