

Validación funcional y metabólica mediante tomografía computada con emisión de fotón único cerebral (SPECT) del compromiso encefálico y gangliobasal en paciente con tuberculosis meníngea

Javier Mauricio Giraldo S.⁽¹⁾; Luis Fernando Vargas⁽²⁾; Hugo Figueroa⁽³⁾; Alejandro Martí⁽⁴⁾

Resumen

La tuberculosis es una entidad cuya confirmación diagnóstica se fundamenta en principios sintomáticos, epidemiológicos, bacteriológicos, imagenológicos y microbiológicos; sin embargo la correlación de la totalidad de dichos principios con la evolución clínica difícilmente puede evidenciarse. Ciertas ayudas imagenológicas funcionales y metabólicas permiten validar la evolución clínica de la meningitis por tuberculosis con las secuelas y su espectro sindromático y sintomático como en el caso de la tomografía computada con emisión de fotón único cerebral.

PALABRAS CLAVE: adenosín deaminasa, meningitis aséptica, oftalmoplejía, SPECT cerebral, vasculitis.

Functional and metabolic validation by single-photon emission computed tomography (SPECT) of involvement of the encephalon and basal ganglia in a patient with meningeal tuberculosis

Abstract

Tuberculosis is a disease whose diagnostic confirmation is based on symptomatic, epidemiologic, bacteriologic, microbiologic, and diagnostic imaging principles; however, it is difficult to assess the correlation of these principles to the clinical evolution. Certain functional and metabolic image studies allow assessment of the evolution of tuberculosis meningitis, together with its sequelae and its syndromatic spectrum. Among these we find single-photon emission cerebral computed tomography.

KEY WORDS: adenosine deaminase, aseptic meningitis, ophthalmoplegia, cerebral SPECT, vasculitis.

Correspondencia: Doctor Mauricio Fernández Laverde, mauriciof@une.net.co

Recibido: 30/03/2011.
Aceptado: 10/04/2011.

⁽¹⁾ Jefe UCI Honda Medicina Intensiva del Tolima. Miembro de número Asociación Colombiana Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, MD interna. Cuidado Crítico.

⁽²⁾ MD interna. Cuidado Crítico. Medicina Intensiva del Tolima, UCI Honda.

⁽³⁾ Anestesia. Cuidado Crítico. Medicina Intensiva del Tolima, UCI Honda.

⁽⁴⁾ MD interna. MD nuclear. Medicina Intensiva del Tolima, UCI Honda.

Presentación de caso

Paciente masculino de 19 años de edad con cuadro clínico de 15 días de evolución consistente en cefalea, fiebre no cuantificada y tendencia a la somnolencia remitido de ll nivel por empeoramiento de la conciencia y eventos convulsivos tónico clónicos generalizados con relajación de esfínteres y estado post ictal auto limitado el cuál en principio evoluciona con recuperación del estado de alerta y posteriormente presenta estupor con aumento del trabajo respiratorio más deterioro de los índices de oxigenación documentando saturación arterial de 63% por lo que realizan intubación oro traqueal y deciden remitir a UCI para ventilación mecánica y manejo integral. Antecedentes vacunales ausentes referido por la madre del paciente.

Ingres a la UCI con Tensión Arterial: 94/58, Temp: 39°, Saturación: 88% Fio2 50%, Frecuencia Cardíaca: 130 por minuto. Tubo oro traqueal fijado en comisura labial derecha, auscultación cardio pulmonar con crépitos 2/3 inferiores bilaterales y ruidos cardíacos taquicárdicos; desde el punto de vista neurológico Glasgow 3/15 en estado de coma libre de sedación o analgesia de acuerdo a registros de bitácora de remisión, signos meníngeos con babinsky, brudzinsky y kerning, oftalmoplejía extrínseca del III par y mala integración oculocefálica. Se realiza impresión diagnóstica de insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, encefalopatía tóxica metabólica y meningitis de etiología a determinar.

Reportes de hematología con trombocitopenia de 134.000, pt y ptt prolongados en 17 y 77 respectivamente, gasimetría arterio venosa con hiperglicemia 170 hipokalemia 10%, hipocalcemia, injuria pulmonar moderada, consumo leve de base exceso y saturación venosa de 56 % con presiones de fin de lleno sub óptimas simulando perfil frío y seco (1). Se implementa ventilación mecánica protectora (2), reanimación hídrica (3) y corrección hidroelectrolítica. Es llevado a TAC cerebral el cuál evidencia importante edema cerebral difuso (Figura 1). Rx de tórax de ingreso de regular calidad evidencia pérdida de volumen 1/3 superior hemitórax derecho y base hemitórax ipsilateral, infiltrados alveolares segmento lateral lóbulo medio con tendencia a la consolidación y tractos fibróticos apicales izquierdos (Figura 2). Se documentan cocos gram + en lavado bronco alveolar por lo que se inicio cefalosporina de tercera generación. Previa normalización de coagulación se realizó punción lum-

bar cuyos reportes se documentan en la tabla 1. Reporte de perfil viral para hepatitis y VIH negativos. Se interpreta líquido cefalorraquídeo sugestivo de meningitis aséptica (4) en espera de antígenos capsulares, (ADA) adenosín deaminasa y cultivos. Se difiere toma de tinta china, serología para toxo, herpes y/o citomegalovirus dados los antecedentes clínicos del paciente.

Por el compromiso neurológico, resultados preliminares del bioquímico del líquido cefalorraquídeo y coagulación intravascular diseminada descompensada con Dímero D + se plantea la posibilidad de vasculitis secundaria a enfermedad granulomatosa tipo tuberculosis por lo que se inician esteroides.

Evoluciona con disautonomía y tendencia a la taquicardia más hipertensión severa requiriendo inodilatadores parenterales más beta bloqueo con remisión parcial del cuadro por lo que se optimiza neuroprotección tardía con opioides con el ánimo de disminuir consumo metabólico cerebral (5).

Reporte de ADA en 23 u/Lt (V.N. > 5 U/Lt) por lo que se inicia quimioterapia anti T.B.C. con Pirazinamida, Ethambutol, Isoniacida más Rifampicina. Cursa con recuperación del estado de conciencia con hemiparesia izquierda, paraparesia miembros inferiores y paresia uvular sin disfunción velo palatina, además de alteración de los movimientos oculolevógiros, oculo dextrógiros de manera autolimitada, sin predictores de reintubación por lo que se inicia proceso de weaning (6) en spontaneous breath trial con presión soporte de 7 más PEEP de 5 tolerando adecuadamente por lo que se implementa tubo en t por 30 minutos sin compromiso de los índices de oxigenación ni ventilación procediendo a realizar extubación sin complicaciones.

Tabla 1. Resultados líquido cefalorraquídeo.

Líquido cefalorraquídeo	Resultado
Glucosa	59,7 mg/dl
Proteínas	155,6 mg/dl
Leucocitos (80% mn)	1-3 xmm ³
Glóbulos rojos	0-2 x mm ³
Gram y Koh	Ausente
Presión de apertura	12 mmHg
Ag capsulares y cultivo	Negativo

Cinco horas después presenta sialorrea con anisocoria reactiva pupila derecha 4 mm e izquierda 2 mm más oftalmoplejía intrínseca del III par con nistagmus horizontal rápido hacia la derecha y deterioro de la eficiencia ventilatoria mas caída de la capacidad vital requiriendo reintubación oro traqueal. Se decide realizar SPECT cerebral más test de aspiración pulmonar con el ánimo de planificar de manera precoz realización de traqueostomía y/o gastrostomía (Figuras 3 y 4).

Cursa con tendencia a la hiponatremia con cifras entre 125 y 130 reuniendo criterios para cerebro perdedor de sal (7) por lo que se inicia mineralocorticoide más corrección hidroelectrolítica con seguimiento estricto.

Discusión

La tuberculosis es un auténtico problema de salud pública tanto a nivel nacional como a nivel mundial; aproximadamente un tercio de la población mundial está infectado por *M. tuberculosis*, según las estimaciones disponibles en la última década se registraron 9 millones de casos nuevos de tuberculosis y tres millones de defunciones por esa causa. El *M. tuberculosis* causa la muerte de más personas que cualquier otro agente infeccioso. Las defunciones por tuberculosis representan el 25% de toda la mortalidad evitable en los países en desarrollo, donde se registra el 95% de los casos y el 98% de los fallecimientos causados por esta enfermedad. Los últimos

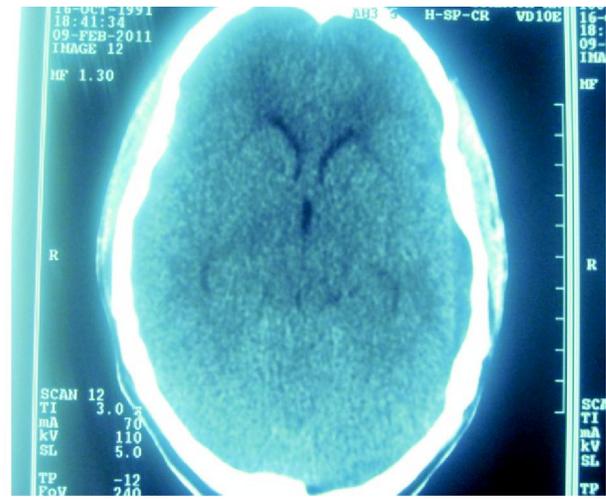
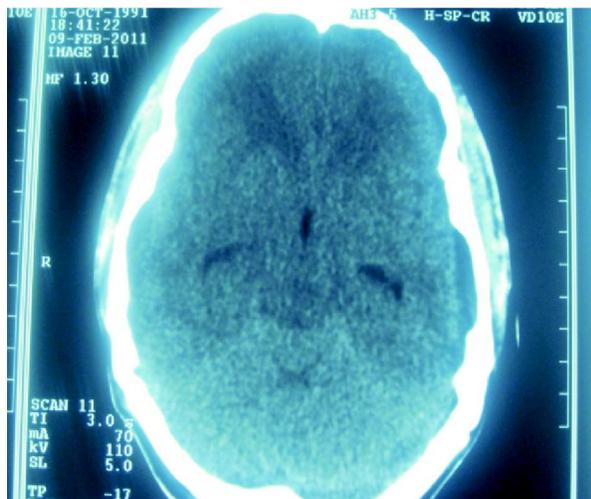


FIGURA 1: TAC cerebral. Edema cerebral difuso leve hidrocefalia.

El SPECT cerebral documentó distribución parchosa e irregular del trazador en el encéfalo con especial hipoperfusión de los núcleos caudados, tálamo y disminución funcional fronto temporal inferior bilateral, el salivograma descartó broncoaspiración del material radiactivo durante el periodo evaluado; por tal razón fue llevado a traqueostomía sin complicaciones. Evoluciona satisfactoriamente con resolución del cuadro neurológico tolerando liberación de ventilación mecánica sin requerimiento de oxígeno suplementario se decide traslado a pisos para continuar manejo médico por neurología y medicina interna con miras a iniciar proceso de decanulación traqueal.



FIGURA 2: Rx tórax ingreso.

datos aportados por la organización mundial de la salud estima que la prevalencia de infección en el mundo era del 32% de la población (1.860 millones de personas) con una mortalidad global del 23%, aunque sobrepasaba el 50% en algunos países africanos donde la coexistencia por VIH es muy alta.

La existencia del bacilo de la tuberculosis en el sistema nervioso central aumenta de manera dramática la morbi-mortalidad; el 10% de los pacientes con tuberculosis presentan compromiso neurológico (8, 18) en cualquiera de sus formas clínicas: absceso, tuberculoma y/o meningitis (9).

La diseminación del bacilo se realiza por vía hematogena a partir de una primoinfección o bacteriemia hacia las meninges localizándose en el espacio subpial, subependimal o en la médula espinal por años formando pequeñas lesiones en un estado de latencia las cuales tras su ruptura hacia el espacio subaracnoideo o hacia el sistema ventricular origina el compromiso del sistema nervioso central (8, 18). El diagnóstico de la tuberculosis meníngea se define de acuerdo a los siguientes hallazgos: diagnóstico definitivo con el aislamiento del bacilo; diagnóstico probable pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo, ausencia de microbiología documentada y uno de los siguientes datos hipoglucorraquia < 40 mg/dl, hiperproteorraquia > 60 mg/dl, PPD + (protein purified derivated) o tuberculosis extra meníngea; diagnóstico posible con criterios clínicos compatibles y respuesta favorable frente a la administración de la quimioterapia anti tuberculosa. Los estadios clínicos de la tuberculosis meníngea son: estadio I estado mental normal, meningismo sin focalización. Estadio II esfera mental levemente alterada o signos neurológicos focales. Estadio III estado mental severamente alterado, hemiplejia o paraplejia (9).

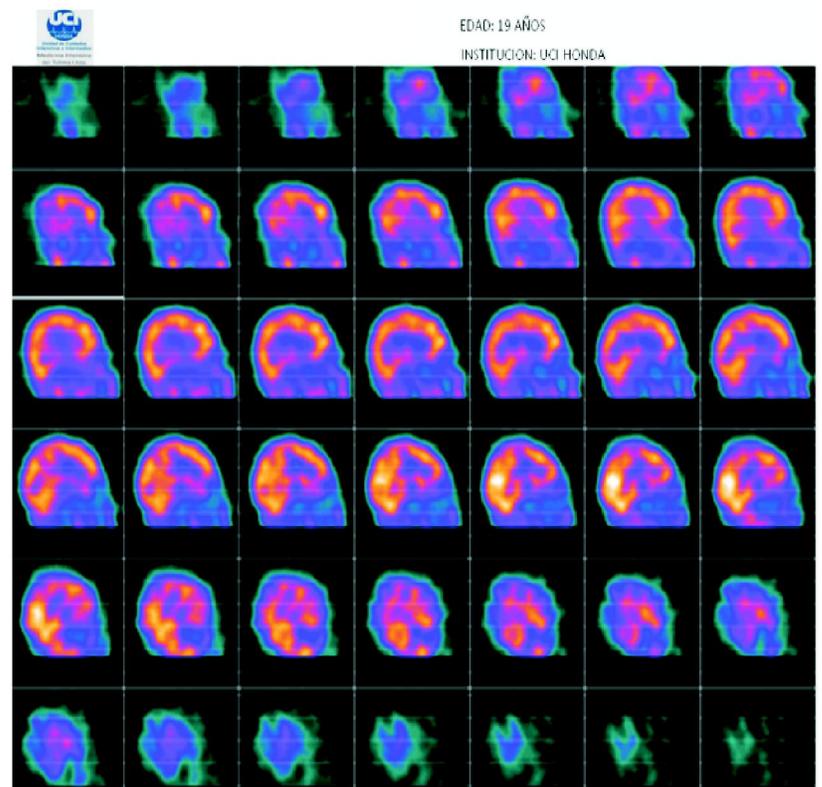
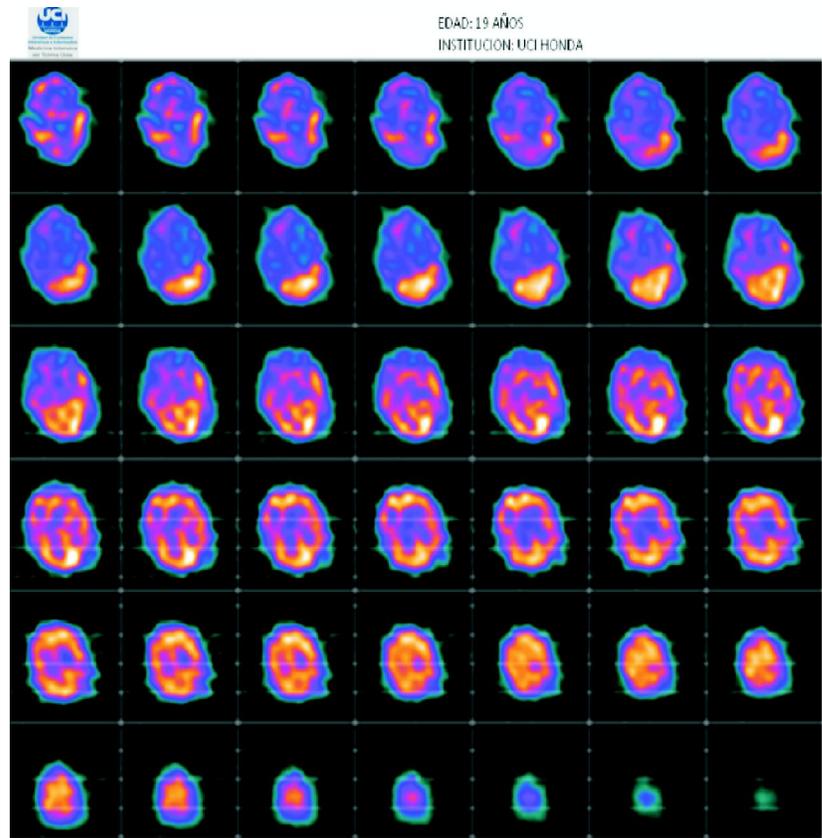


FIGURA 3: SPECT cerebral. Compromiso perfusorio ganglio basal y disminución funcional fronto temporal bilateral.

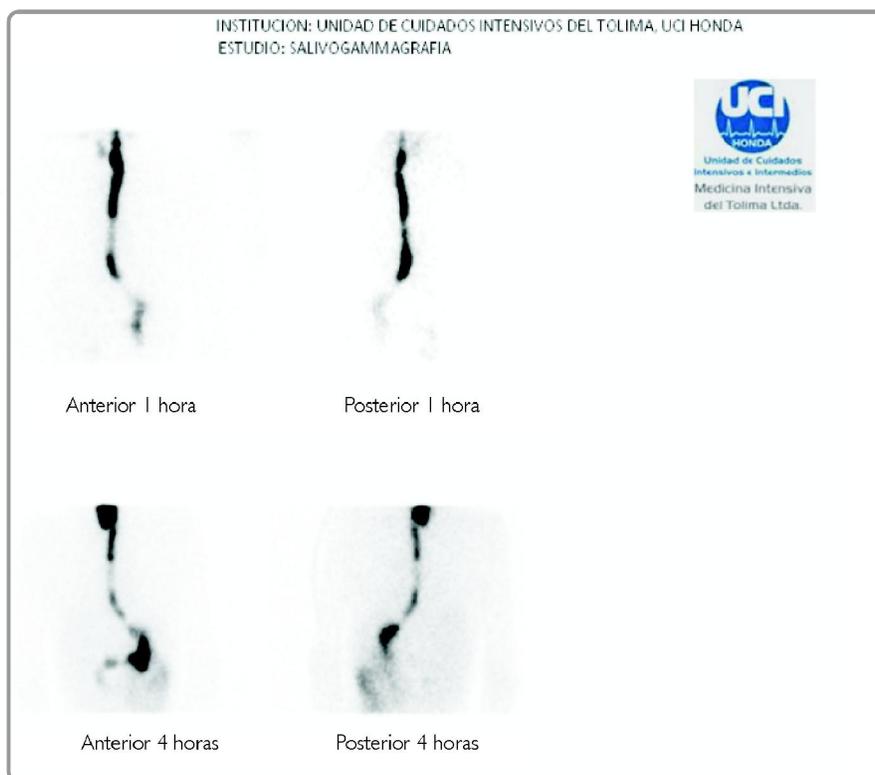


FIGURA 4:Salivograma. Ausencia de bronco aspiración del radiofármaco.

Desde el punto de vista diagnóstico la tuberculosis meníngea plantea un abordaje dispendioso en virtud a las dificultades generadas por el aislamiento del cultivo en relación a su baja sensibilidad y a su demora en la documentación entre 4 y 8 semanas, lo que supone la utilidad de pruebas más sencillas en su consecución y en su documentación una de estas pruebas es la adenosin deaminasa, en la literatura existen varios reportes de autores que soportan su utilización.

Kashiap y colaboradores con un punto de corte de ADA (adenosin deaminasa) de 11,39 u/lt documentaron sensibilidad del 82% y especificidad del 83% para tuberculosis meníngea (10), Corral y colaboradores con un punto de corte de 8-11 u/lt encontraron sensibilidad del 57% y especificidad del 87% para tuberculosis meníngea (11), Sánchez y colaboradores con un punto de corte de 9 u/lt documentaron sensibilidad del 66% (9). Sin embargo el hallazgo de adenosin deaminasa también se puede documentar en criptococosis meníngea, toxoplasmosis cerebral, meningitis por cándida, linfoma cerebral primario o sarcoidosis (14- 17). La adenosin deaminasa es una enzima que participa en el catabolismo de las purinas

mediante una reacción catalítica de la adenosina y de la 2 deoxiadenosina a inosina y deoxinosina respectivamente liberando amonio (19, 10). Esta enzima interviene en la proliferación y diferenciación de la línea linfocítica participando de manera activa en la inmunidad celular. Su actividad se encuentra incrementada en enfermedades cuya respuesta inmune esta mediada por estas células (10). La adenosin deaminasa está compuesta por 2 isoenzimas la ADA 1 y ADA 2; la 1 está ampliamente distribuida, su pH oscila entre 7 y 7,5 y tiene gran afinidad por la adenosina y la 2 deoxiadenosina mediando la respuesta de la inmunidad celular. La adenosin deaminasa 2 co-existe únicamente en los monocitos y en los macrófagos, su pH es de 6,5 y tiene una pobre afinidad por la 2 deoxiadenosina; participa de manera activa mediando la inmunidad celular solo cuando los monocitos y los macrófagos son infectados por algún agente microbiológico. La diferenciación de estas 2 isoenzimas es complicada y poco efectiva (19, 20).

Los otros componentes del líquido cefalorraquídeo que demuestran rendimiento durante la tuberculosis meníngea son la celularidad a expensas de neutrófilos en fases inicia-

les de la enfermedad con posterior viraje a favor de los mononucleares, hipoglucoorraquia e hiperproteínoorraquia (11, 12, 9, 13). En revisiones sistemáticas y metanálisis el diagnóstico molecular con P.C.R. (reacción en cadena de la polimerasa) para tuberculosis determina sensibilidad del 56% y especificidad del 98% (18).

Desde el punto de vista imagenológico la tuberculosis meningea presenta importantes limitantes en su documentación salvo en la presencia de tuberculomas o abscesos la escanografía y/o resonancia no arrojan datos relevantes solo edema cerebral en la mayoría de los casos y menos frecuentemente hidrocefalia, infarto subcortical de la sustancia blanca y gangliobasal e infarto cortical frontal (23). Los estudios de medicina nuclear en encefalitis han demostrado mejor diferenciación cuan aguda es la inflamación determinando un incremento del flujo sanguíneo cerebral y del radiofármaco, documentado esto en encefalitis viral por herpes virus y en encefalitis límbica granulomatosa probablemente reflejando las necesidades metabólicas de la inflamación más que la función neuronal. Los abscesos cerebrales agudos pueden también acompañarse de metabolismo alto de la glucosa (semejante a aquellos vistos en tumores malignos cerebrales) reflejando glicolisis anaeróbica por los macrófagos.

En la fase crónica de la enfermedad cuando no hay gran inflamación tisular aguda, áreas focales y difusas de hipometabolismo han sido evidenciadas. Un patrón inhomogéneo de áreas hipo e hipermetabólicas que cambian de acuerdo a la progresión de la enfermedad también se han observado en la meningitis por tuberculosis y en la encefalitis de rasmussen (21). En un estudio realizado con 17 pacientes en quienes se diagnosticó tuberculosis meningea mediante confirmación clínica, imagenológica y bacteriológica se hizo comparación entre la escanografía y SPECT cerebral encontrando importantes zonas de hipo perfusión gangliobasal, cortical y cerebral media en cuyas escanografías no se reflejaban datos relevantes; sin embargo este estudio no logro demostrar correlación directa con el estado de la meningitis o con su evolución (23).

Conclusiones

La aplicación del PET/SPECT cerebral para validación funcional y metabólica independiente de la injuria o tipo de noxa a tenido gran importancia en el diagnóstico neurológico clínico a tal punto de ser una herramienta

útil durante el desarrollo de estudios imagenológicos convencionales (22). Como se pudo validar la utilidad diagnóstica del TAC hecho a nuestro paciente no demostró datos relevantes como los evidenciados desde el punto de vista funcional y metabólico en el SPECT cerebral realizado lo cual aporta importante material académico para la toma de decisiones y el planteamiento pronóstico frente a las secuelas existentes.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

Referencias

1. Scharf SM, Pinsky MR, Magden S. Respiratory - Circulatory interactions in health and disease first edition Marcell dekker Inc 2001. Cp 35 - 36. p. 905-37.
2. Fressher HE, Brower RG. Review scientific. Protocols for lung protective ventilation. Critical care medicine 2005; 33 (3): s223-s227.
3. Dellinger P, Levy M, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, et al for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 [Special Article] Critical Care Medicine 2008; 36 (1): 296-327.
4. Rotbart HA. Viral meningitis and aseptic meningitis syndrome. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT. (Eds). Infections of the central nervous system. Philadelphia, Lippincott - Raven. 1997. p. 23-46.
5. Sauquillo J, Poca MA, Munar F, Rubio E. Avances en el tratamiento de los traumatismos craneoencefálicos graves. Neurocirugía 1999; 10(3): 185-209.
6. Esteban A, Frutos F, Tobin M, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. N Engl J Med 1995; 332: 345-50.
7. Mulleners WM, Vehagen W, Bartels R. Cerebral salt wasting syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 60: 234- 5.
8. Gark RK. HIV infection and seizures. Posgrad Med J 1999; 75(885): 387-90.
9. Sanchez-Portocarrero J, Perez-Cecilia E, Jimenez-escrig A, Martin-Rabadan P, Roca V, Yague MR, et al. Tuberculous meningitis: Clinical characteristics and comparison with Cryptococcus meningitis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Arch Neurol 1996; 53 (7): 671-76.
10. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM and Dagainawla HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. Cerebrospinal Fluid Res 2006; 30: 53.
11. Corral I, Queveda C, Navas E, Martin-Davila P, Perez-Elias MJ, Casado JL et al. Adenosine Deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV patients: limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 471-76.

12. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 668-72.
13. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal and pathological findings and outcomes in HIV positive and negative patients with tuberculous meningitis. *Infection* 2001; 29: 213-17.
14. Thwaites GE, Hong-Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (1): 378-79.
15. Martinez E, Domingo P, Ris J, Sambeat MA, Cadafalch J. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with *Cryptococcus meningitis*. *Clin Inf Dis* 1992; 15: 1061-62.
16. Casado JL, Queveda C, Oliva J, Navas E, Moreno A, Pintado U et al. Candidal meningitis in HIV-infected patients: analysis of 14 cases. *Clin Inf Dis* 1997; 25: 673-76.
17. Pedro-Botet J, Soriano JC, Miravalles R, Ribies-Prat J. Adenosine Deaminase in cerebrospinal fluid of cerebral toxoplasmosis. *Infection* 1991; 19:13.
18. Thwaites GE, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet neurology* 2005; 4(3): 160-70.
19. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle JM, Adenosine Deaminasa (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-51.
20. Gakis C. Adenosin Deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 y ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Resp J* 1996; 9: 632-33.
21. Herholz K, Herscovitch P, Heiss WD. PET in Neuroscience and Clinical Neurology. Inflammatory disease. Herholz and Herscovitch; Springer - Verlag Berlin Heidelberg 2004. p. 117-9.
22. Van Heertum R, Ichise M. Functional Cerebral S.P.E.C.T. and P.E.T. Imaging. *Traumatic Brain Injury*. Ronald Tikosky. Lippincott Williams and Wilkins. 2009. P. 162-8.
23. Misra UK, Kalita J, Das BK. Single Photon Emission Computed Tomography in Tuberculous Meningitis. *Postgrad Med J* 2000; 76 (900): 642-5.