

Tuberculoma intracerebral en gestante inmunocompetente

Guillermo Barragán Moya¹, Felipe Sebastián Rodríguez Cajeaos², Jorge Adrián Fabara Salazar³,
Julio César Quispe Alcocer⁴

¹. Servicio de Emergencias, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

². Servicio de Neurocirugía, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

³. Servicio de Pediatría, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito-Ecuador

⁴. Posgrado de Neurocirugía, Universidad San Francisco de Quito, Quito-Ecuador

Rev. Fac Cien Med (Quito), 2018; 43(2): 175-182

Recibido: 02/12/17; Aceptado: 03/03/18

Correspondencia: Felipe Rodríguez Cajiao.

Resumen

la tuberculosis causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad a nivel mundial; la presentación extrapulmonar se produce por siembra vía hematogena o linfática desde un foco primario, correspondiendo a la afectación de sistema nervioso central el 5% de infecciones por TB y se presenta con menor frecuencia en personas inmunocompetentes. Las formas de tuberculosis de SNC son meningitis, tuberculosis espinal y tuberculomas que corresponden al 1% de infecciones por TB. El tratamiento se basa en la terapia antifúngica, reservando el manejo neuroquirúrgico para puntuales indicaciones como deterioro neurológico, hidrocefalia o mala respuesta al tratamiento farmacológico.

Descriptores DeCS: tuberculosis, sistema nervioso central, tratamiento

Abstract

Tuberculosis, caused by the *Mycobacterium tuberculosis* bacteria, is among the top 10 causes of mortality worldwide; The extrapulmonary presentation is produced by hematogenous or lymphatic seeding from a primary focus, 5% of TB infections corresponding to central nervous system involvement and occurs less frequently in immunocompetent people. The forms of CNS tuberculosis are meningitis, spinal tuberculosis and tuberculomas that correspond to 1% of TB infections. The treatment is based on antifungal therapy, reserving neurosurgical management for specific indications such as neurodeterioration, hydrocephalus or poor response to pharmacological treatment.

Keywords: Tuberculosis, central nervous system, treatment



Introducción

La tuberculosis es una enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, bacilo gram positivo alcohol-ácido resistente, aerobio estricto e inmóvil; es transmitida principalmente por vía respiratoria y menos frecuente por mucosas y de forma parenteral¹. Se ubica dentro de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial; para el año 2017, 10 millones de personas enfermaron y 1,6 millones fallecieron por la enfermedad². En ese mismo año la Organización Mundial de la Salud estimó que en Ecuador se presentaron 5.815 casos nuevos de TB (tasa de 43/100.000 habitantes) con una mortalidad de 2,9/100.000 habitantes (excluyendo coinfección TB/VIH) y de 1,2/100.000 habitantes en personas infectadas por VIH³; la tasa de mortalidad reportada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), es 2,59/100.000 habitantes en el año 2015⁴.

La tuberculosis extrapulmonar se produce por diseminación bacteriana hematogena o linfática; activa mecanismos inmunes específicos (TNF- α , INF- γ) con la formación resultante de un granuloma encapsulado que contiene bacilos viables. Se señalan factores de riesgo vinculados a la edad (niños, adultos mayores), sexo (femenino), infección concurrente por VIH y comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes mellitus e inmunosupresión)⁵.

Según el Centro de control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, el 20% al 25% de casos de tuberculosis no tienen afectación extrapulmonar mientras que el 20% de casos de TB extrapulmonar no tienen evidencia de tuberculosis pulmonar⁶. Las localizaciones más frecuentes de las formas extrapulmonares son: nódulos linfáticos (38%), pleura (16%), sistema osteoarticular (10%), genitourinaria (5%), peritoneal (6%) y del sistema nervioso central (5%)⁶.

En regiones de alta prevalencia de tuberculosis del SNC se presenta en tres formas: a) meningitis tuberculosa, b) aracnoiditis espinal tuberculosa y c) tuberculomas (conglomerados granulomatosos de focos de TB al interior del parénquima cerebral)⁷; el

tuberculoma del SNC es una entidad de baja frecuencia en adultos inmunocompetentes, con una incidencia de apenas 1%. Las ubicaciones más frecuentes son en fosa posterior en niños y corteza de lóbulos frontal y parietal en adultos, raramente afecta la médula espinal^{8,9}; los tuberculomas representan el 0,15% de las lesiones ocupantes de espacio intracraneales⁹ y se manifiestan por cefalea, fiebre, signos de hipertensión endocraneal, paresia o plejía, convulsiones y pérdida de peso, sintomatología difícil de diferenciar de otras patologías que ocupan espacio en el cerebro, por lo que debe realizarse el diagnóstico diferencial con enfermedades parasitarias y tumores¹³.

Se presenta el caso de una paciente de 24 años de edad, gestante de 34 semanas e inmunocompetente, que presenta cuadro de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas y se diagnostica una masa ocupante de espacio intracraneal a nivel frontoparietal derecha. Ante la sospecha de tumor glial se realiza exéresis de lesión y se envía para estudio histopatológico, el cual reporta tuberculoma.

Caso clínico

Paciente femenina de 24 años de edad, primigesta de 33,4 semanas de gestación que debuta con cuadro de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizada y hemiparesia de hemicuerpo izquierdo. Al ingreso sin compromiso fetal, examen neurológico destaca disartria y hemiparesia faciobraquio-crural izquierda, fuerza en miembro superior 2/5 y miembro inferior 4/5 y signos de Babinski izquierdo. Los exámenes de laboratorio realizados informan una biometría hemática sin alteración, HIV negativo, perfil STORCH negativo, antígeno carcinoembrionario negativo, α -fetoproteína, CA 19-9 y CA125 negativos.

Se solicita resonancia magnética simple y contrastada, donde se observa lesión ocupante a nivel del espacio frontoparietal derecho (figura 1); por los hallazgos y la sospecha de glioma, se inicia tratamiento anticonvulsivante (carbamazepina) y corticoide (dexametasona).

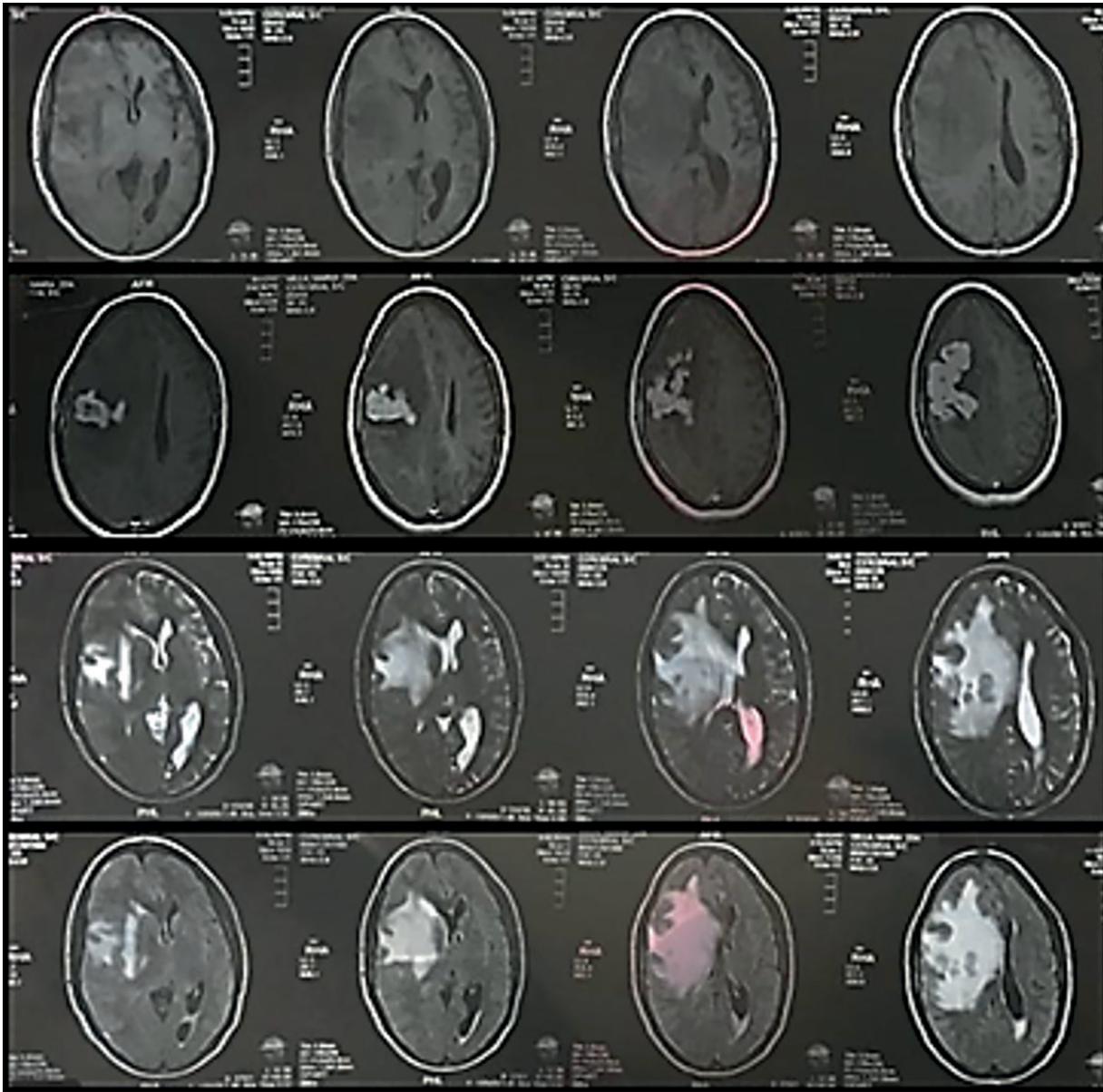


Figura 1. Lesión intra axial frontoparietal derecha con efecto de masa, lobulada, desviación de la línea media y compresión del asta lateral del ventrículo lateral, isointensa en T1m captación homogénea del contraste, hiperintensa en T2 con áreas hipointensas en su interior. Flair muestra edema perilesional.

Una vez completada la maduración pulmonar fetal, se decide terminar el embarazo por cesárea, para posterior exéresis lesión intracraneal. Se realiza craneotomía frontoparietal derecha y resección tumoral, hallándose un tumor intra axial en tercio medio y posterior de giro frontal derecho de tipo infiltrativo hacia la corteza, nodular blanquecino con infiltración subcortical, de consistencia dura y vascularizado, con un tamaño de 6 cm x5 cm. La muestra es enviada para estudio histopatológico. El postquirúrgico transcurre sin complicaciones y es dada de alta para poste-

rior tratamiento con el resultado histopatológico. Reingresa 3 días luego del alta, por infección del sitio quirúrgico, instaurándose tratamiento antibiótico. El resultado histopatológico informa la presencia de granulomas con necrosis central caseificante, rodeada por corona de linfocitos e histiocitos epitelioides. CD68: positivo en histiocitos epitelioides. LCA CD45: positivo en linfocitos. Zielh Nielsen: no se observan bacilos. Se concluye una inflamación crónica granulomatosa caseificante tipo tuberculosis (Figura 2).

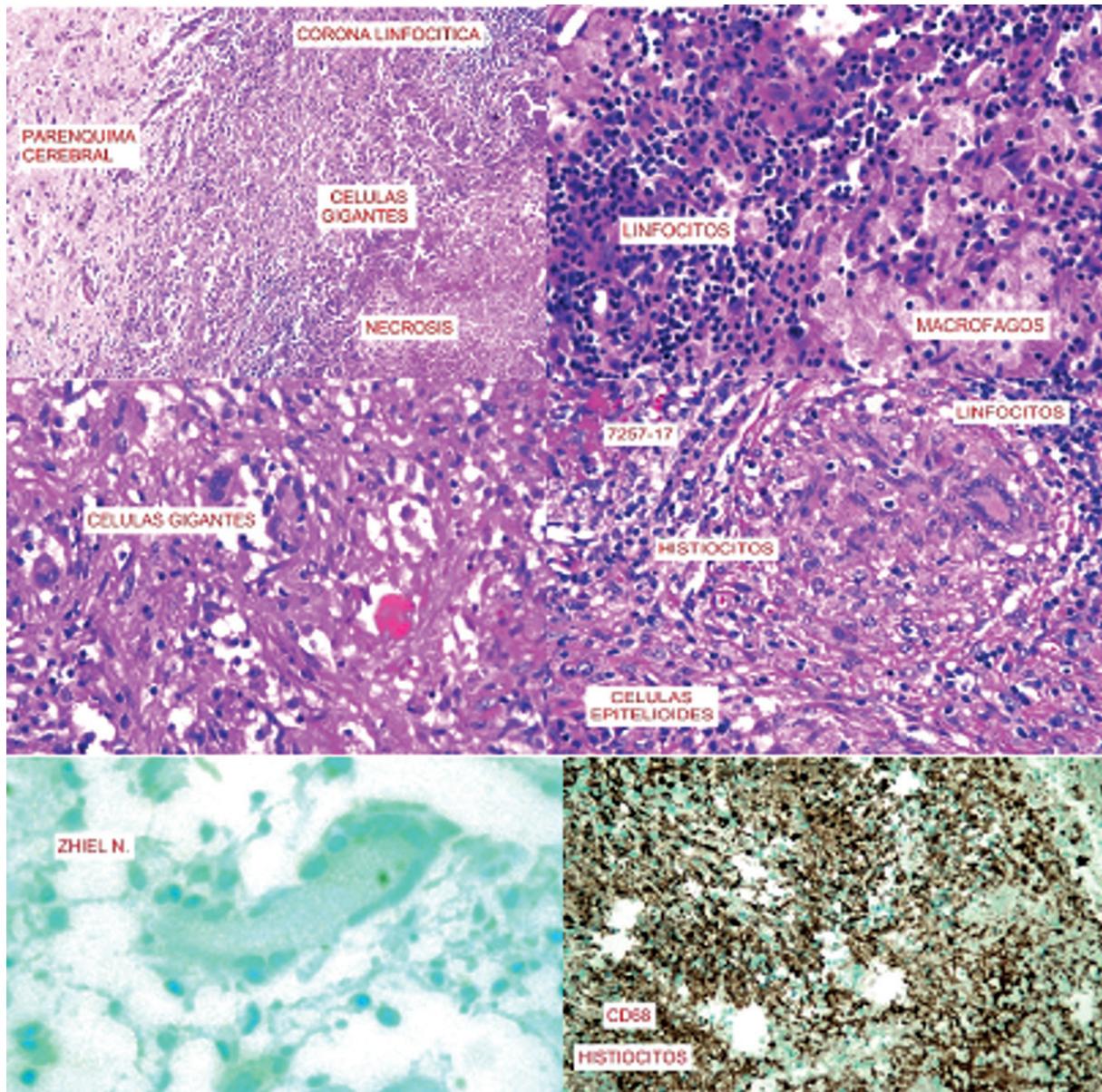


Figura 2. Lesión inflamatoria crónica granulomatosa caseificante tipo tuberculosis.

Se instaura tratamiento antifímico con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. El control radiológico de tórax no evidencia de lesiones. Es sometida a limpieza quirúrgica y como hallazgos destaca empiema epidural y un tumor intraaxial vascularizado recidivante que se reseca un 90% y se envían especímenes para estudio histopatológico y cultivo; patología reporta un proceso inflamatorio crónico granulomatoso caseificante de tipo tuberculosis. Microbiología informa un resultado de baciloscopia negativo y ausencia

de desarrollo en medio Lowenstein Jensen hasta la octava semana de incubación. Se completó la terapia antibiótica para controlar la infección del sitio quirúrgico y es dada de alta con tratamiento antituberculoso que lo completa durante 15 meses observándose adecuada evolución neurológica con hemiparesia braquiocrural izquierda, fuerza 4/5 y marcha sin alteración. El control con resonancia magnética reporta ausencia de residuos de la lesión previa (Figura 3).

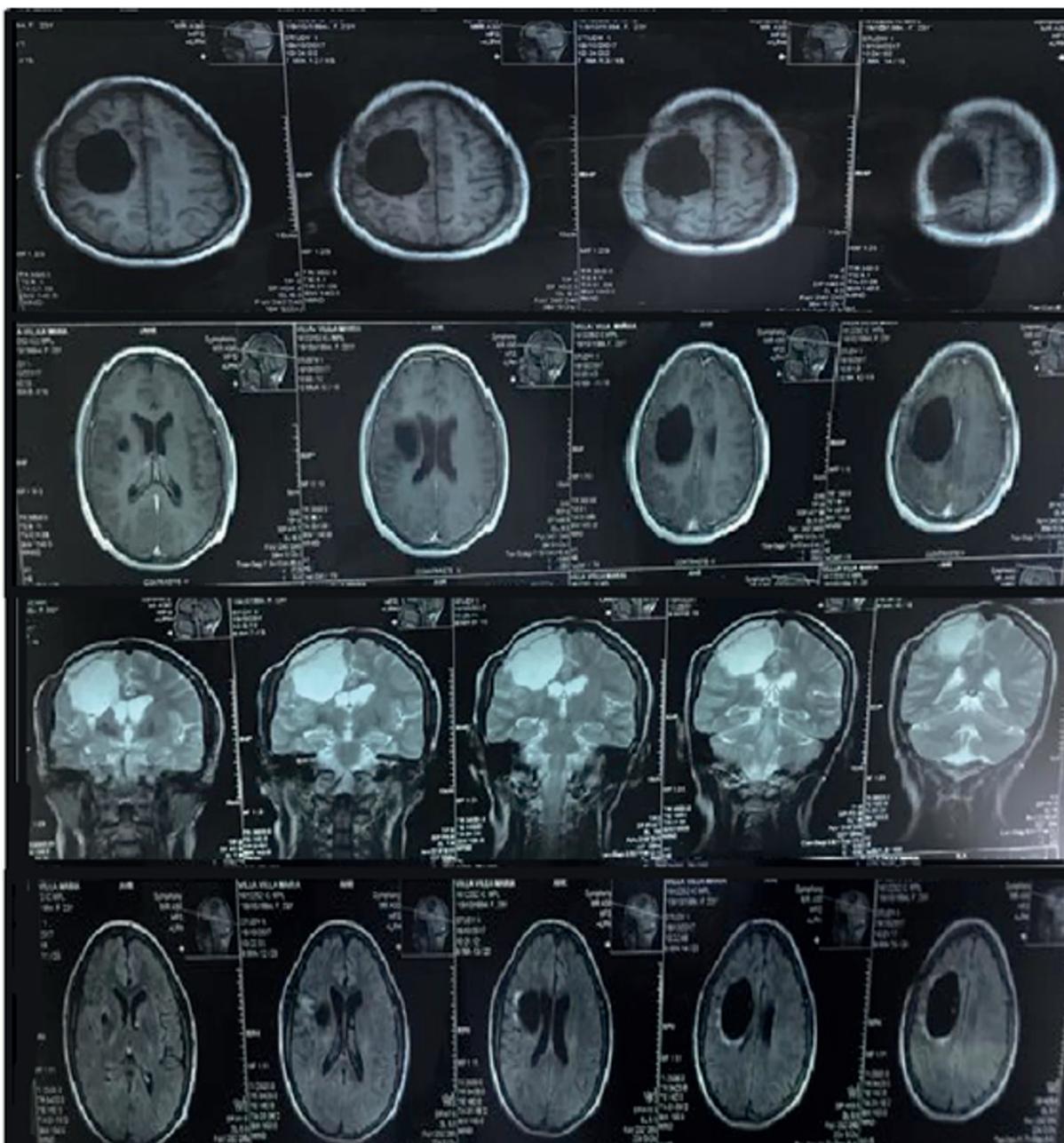


Figura 3. Área de encefalomalacia frontoparietal derecha, sin captación de contraste.

Discusión

La incidencia de tuberculosis en el Ecuador para el año 2017 fue de 5.815 casos según la OMS³. La literatura médica señala que la afectación extrapulmonar suele suceder luego de una infección primaria o por reactivación de un foco de tuberculosis latente y su prevalencia oscila entre 20% a 25% dependiendo de varios factores como: a) edad, b) estado nutricional y c) estado inmunológico del paciente. En países en vías de desarrollo y alta prevalencia de tuberculosis afecta más a población in-

fantil mientras que en países desarrollados y baja prevalencia afecta a adultos inmunocomprometidos. La tuberculosis del SNC representa el 6,3% de casos de tuberculosis extrapulmonar distribuidos en meningitis (82%), tuberculoma (16%) y aracnoiditis espinal tuberculosa (2%)^{10,11,14}.

Dentro del grupo de masas intracraniales que ocupan espacio, el tuberculoma representa el 0,15% de casos y afecta únicamente al 1% de toda la población con tuberculosis^{8,9}. Es más frecuente en hombres de 30 años¹⁵; en el 15% al 33%, de pacientes, se

presenta como lesiones múltiples y su ubicación es infratentorial, especialmente en el cerebelo en niños y en los adultos se localiza a nivel supratentorial afectando los lóbulos frontal y parietal^{7,12,14,16}.

Los tuberculomas presentan manifestaciones clínicas inespecíficas y debido a su baja prevalencia, su diagnóstico diferencial de otras lesiones es complicado^{7,17}; su espectro clínico varía desde pacientes asintomáticos en quienes el tuberculoma es un hallazgo casual a una presentación variada con un abanico de manifestaciones que incluyen desde las más raras hasta las más frecuentes como focalidad neurológica, fiebre, cefalea, pérdida de peso, somnolencia, irritabilidad, crisis convulsivas (frecuentes en adultos), edema de papila y anomalías motoras^{11,13,18} que es patente en el presente caso que se debuta con un cuadro de crisis convulsiva tonicoclónica generalizada, disartria y hemiparesia facio braquiocrural izquierda.

El diagnóstico diferencial es complicado; al ser una lesión ocupante de espacio, puede confundirse con un tumor especialmente en aquellos pacientes inmunocompetentes sin antecedentes de tuberculosis^{7,12,17}. El caso que se reseña trata de una paciente sin inmunodeficiencia, por lo que la causa tumoral fue la primera sospecha diagnóstica y se optó por tratamiento quirúrgico. También debe plantearse como posibilidad diagnóstica la neurocisticercosis que como enfermedad, presenta características clínicas, radiológicas, cronológicas y epidemiológicas similares al tuberculoma¹¹.

El estudio radiológico puede ser de utilidad como apoyo diagnóstico, ya que no existen lesiones patognomónicas de esta enfermedad; en la tomografía, el tuberculoma comparte características con la neurocisticercosis, criptococosis, gliomas y linfomas. El tuberculoma puede presentarse como un granuloma caseificante en cualquier parte del sistema nervioso central, como lesión única o múltiple, acompañado de un anillo de realce del contraste que es inversamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad^{9,19}. Existe una variante del granuloma no caseificante que presenta un realce homogéneo con calcificación central, similar a la neurocisticercosis (signo de tiro al blanco)^{20,21} que es detectado por la TAC con una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad y VPN (31%) muy bajos²². En la RM contrastada, se presentan los dos variantes: el tuberculoma caseificante característicamente iso o hipointenso en T1 y T2 con un anillo iso o hiperintenso en T2 y el no caseificante que es hiperintenso en T2 y ligeramente hipointenso en T1. Se describe el uso de espectroscopia para el diagnóstico diferencial de una neoplasia versus

tuberculoma, este último se presenta como una lesión con anillo de realce acompañada de picos lipídicos²³.

En el presente caso, la resonancia magnética evidenciaba una lesión intra axial frontoparietal derecha con efecto de masa, lobulada, iso-intensa en T1 con captación homogénea de contraste, hiperintensa en T2 con áreas hipointensas en su interior y con edema perilesional en FLAIR.

El diagnóstico definitivo depende de una biopsia estereotáxica que permite el estudio anatomopatológico y microbiológico del caso⁹; se presenta como una lesión tisular con infiltrado granulomatoso. Existe una variante en la que se puede evidenciar zonas de necrosis central presente en el 10% de casos con un reporte de BAAR positivo⁹. En la variante “granuloma caseificante”, puede hallarse también una capsula de tejido fibroso con linfocitos y células epitelioideas rodeada de edema cerebral en el que se encuentra proliferación astrocítica¹².

El diagnóstico según la OMS debe hacerse con XPERT ULTRA (método PCR) que posee una sensibilidad del 95% respecto al cultivo que tiene una sensibilidad variable entre 43% a 60%²⁴. El diagnóstico microbiológico puede realizarse con el método de Ziehl-Neelsen, en el cual se evidencia un exudado inflamatorio tisular y la presencia de bacilos en el 50% de casos. El diagnóstico diferencial involucra a tumores necróticos y piogénicos¹².

El caso presentado muestra características histopatológicas similares a las descritas en la literatura, con la formación de granulomas y zonas de necrosis central caseificante, rodeada por una corona de linfocitos e histiocitos epitelioideas. CD68: positivo en histiocitos epitelioideas. LCA cd45: positivo en linfocitos. La coloración de Ziehl-Neelsen no detecta la presencia de bacilos, lo cual concuerda con la bibliografía, la misma que señala que en la mitad de los casos se detectan bacilos mediante esta técnica de tinción. Se diagnostica como inflamación crónica granulomatosa caseificante tipo tuberculosis.

El tratamiento actual del tuberculoma es farmacológico, favorecido por el mejor acceso a técnicas radiológicas y menor riesgo de complicaciones como meningitis, reservando la cirugía para situaciones específicas⁷. La terapia empírica con antifúngicos debe iniciarse cuando la resonancia informe una imagen típica de tuberculoma sin tuberculosis activa, imagen sugestiva de tuberculoma con tuberculosis activa o si la lesión se encuentra en zonas críticas del cerebro o bien se trata de pacientes en los que previamente se realizó la exéresis y cuentan con un estudio histopatológico

sugestivo de tuberculoma²⁵. En el caso reportado, se inició terapia antifimica por disponer de un reporte de histopatológico que da cuenta de una lesión crónica caseificante tipo tuberculosis. No existe consenso sobre la duración del tratamiento, recomendándose continuar hasta que la lesión y el edema circundante no sean evidentes en estudios de imagen^{26,27}. En el caso, realizado el control por resonancia, no se observan nuevas lesiones o focos de captación de contraste, considerándose al tratamiento como exitoso.

Las indicaciones para manejo quirúrgico del tuberculoma son: a) biopsia abierta o guiada por estereotáxica cuando los estudios radiológicos sean atípicos y se necesite confirmación histopatológica y microbiológica²⁸, b) si tuberculoma bloquea el drenaje de LCR y provoca hidrocefalia más hipertensión endocraneana pueden realizarse cirugías para colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal o derivación ventricular externa^{26,29}, c) mala respuesta al tratamiento farmacológico con claro aumento de tamaño de las lesiones, recomendándose una craneotomía con exéresis completa del tumor o exéresis parcial para reducir el tamaño

de la masa siempre y cuando el tuberculoma está en zonas elocuentes del cerebro²⁰, y d) cirugía previa para exéresis de lesión que en imagen sugería otro diagnóstico (metástasis, glioblastoma, linfoma, meningiomas) y se diagnostica finalmente como tuberculoma.

Conclusión

El tuberculoma intracerebral es una entidad poco frecuente en personas inmunocompetentes; su clínica suele ser muy variada dependiendo de la localización de la lesión. Es necesario mantener sospecha de una infección por tuberculosis en el SNC, sobre todo en áreas endémicas con tuberculosis y realizar el diagnóstico diferencial con lesiones que se asemejan a la tuberculosis (gliomas, meningiomas, neurocisticercosis, etc.). Tratamiento dependerá de la condición clínica del paciente siendo de elección drogas antituberculosas reservándose el tratamiento neuroquirúrgico para cuando existan complicaciones relacionadas con el tuberculoma o ante una mala respuesta al tratamiento farmacológico.

Referencias

1. Highsmith HY, Starke JR, Mandalakas AM. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2018; 475–497.e5.
2. Organización Mundial de la Salud. TUBERCULOSIS [Internet]. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Boletín Anual Tuberculosis 2018. Boletín Anual [Internet]. 2018; 1–6. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf.
4. Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos. Estadísticas de Nacimientos y Defunciones 2016.
5. Golden M, Vikram H. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician*. 2005;72(9):1761–8.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Reported Tuberculosis in the United States, 2013. 2016; 1–205.
7. Li H, Liu W, You C. Central nervous system tuberculoma. *J Clin Neurosci* 2012; 19(5):691–5.
8. Saleh M, Saeedi AA, Pooran AA. Brain tuberculomas: a case report. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(7):1–3.
9. Romero S, Llambí L, Fernández I, Álvarez Rocha A. Tuberculoma cerebral en paciente inmunocompetente. *Arch Med Interna* 2011; 33(2):45–8.
10. Wasay M, Farooq S, Khowaja ZA, Bawa ZA, Ali SM, Awan S, et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: frequency and prognostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(11):1260–4.
11. Leonard JM. Central nervous system tuberculosis [Internet]. Uptodate. 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/central-nervous-system-tuberculosis?search=tuberculosis&source=search_result&selectedTitle=23~150&usage_type=default&display_rank=23
12. Guillén-Quesada A, García-Armengol R, Pérez-Muñoz N. Tuberculoma intracraneal: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Neurología* 2008; 47(12):631–4.
13. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59(3):167–87.

14. Álvarez-Salgado JA, Ruiz-Ginés JA, Fuentes-Ventura CD, Gonzales-Sejas AG, Belinchón de Diego JM, González-Llanos Fernández de Mesa F, et al. Tuberculoma intracranial simulando neoplasia maligna: Caso clínico y revisión de la literatura. *Neurocirugía* 2012; 22(6):600–4.
15. Bagga A, Kalra V, Ghai OP. Intracranial tuberculoma. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27(10):487–90.
16. Monteiro R, Carneiro JC, Costa C, Duarte R. Cerebral tuberculomas - A clinical challenge. *Respir Med Case Reports* 2013; 9(1):34–7.
17. Yanardag H, Uygun S, Yumuk V, Caner M, Canbaz B. Cerebral tuberculosis mimicking intracranial tumour. *Singapore Med J* 2005; 46(12):731–3.
18. Bayındır C, Mete Ö, Bilgic B. Retrospective study of 23 pathologically proven cases of central nervous system tuberculomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(4):353–7.
19. Vidal JE, Penalva de Oliveira AC, Dauar RF. Cerebral tuberculomas or tuberculous brain abscess: the dilemma continues. *Clin Infect Dis* 2005; 40(7):1072–1072.
20. Ramachandran R, Muniyandi M, Iyer V, Sripriya T, Priya B, Govindarajan TG. Dilemmas in the diagnosis and treatment of intracranial tuberculomas. *J Neurol Sci* 2017; 381:256–64.
21. Ryu SW, Lee SH. Multiple ring-enhancing lesions in the brain. *J Clin Neurosci* 2012; 19(5):775.
22. Guzel A, Tatli M, Aluclu U, Yalcin K. Intracranial multiple tuberculomas: 2 unusual cases. *Surg Neurol* 2005; 64(S2):S109–12.
23. Morales H, Alfaro D, Martinot C, Fayed N, Gaskill-Shipley M. MR spectroscopy of intracranial tuberculomas: a singlet peak at 3.8 ppm as potential marker to differentiate them from malignant tumors. *Neuroradiol J* 2015; 28(3):294–302.
24. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell F V., Bystrom P V., Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(1):68–75.
25. Rajshekhkar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(10):1665–78.
26. Poonnoose SI, Singh S, Rajshekhkar V. Giant cerebellar tuberculoma mimicking a malignant tumour. *Neuroradiology* 2004; 46(2):136–9.
27. Revised National Tuberculosis Control Programme (RNTCP); Central TB division; Ministry of Health and Family Welfare; Government of India. Technical and operational guidelines for tuberculosis control in India. www.Tbindia.Gov.in. 2016. p. 276.
28. Investigations O. Diagnostic and therapeutic role of CT-guided stereotactic surgery. 2010; pp 295–302.
29. Yadav Y, Parihar V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurol India* 2009; 57(5):691.