

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Chávez-Nomberto RE, Carranza S, Uriarte S, Ramos-Díaz KJ, Espíritu-Rojas ER. Tuberculomas múltiples en el sistema nervioso central en un paciente pediátrico: Reporte de caso . Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 26 de noviembre de 2023 [citado 26 de noviembre de 2023];16(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1832](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1832)

Recibido / 09/01/2023

Aceptado / 07/11/2023

Publicación en Línea / 26/11/2023



Tuberculomas múltiples en el sistema nervioso central en un paciente pediátrico: Reporte de caso

Multiple central nervous system tuberculomas in a pediatric patient: Case report

Autores:

Ruth E Chávez-Nomberto^{1,a}, Santiago Carranza^{1,a}, Sinthya Uriarte^{1,a}, Katherine J Ramos-Díaz^{1,b}, Elizabeth R Espíritu-Rojas^{1,b}

1. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú
- a. Médico especialista en Pediatría
- b. Médico especialista en Neurología Pediátrica

ORCID y correos electrónicos:

Ruth E Chávez-Nomberto:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-3160>

correo: ruthchavezn@gmail.com

Santiago Carranza:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8641-4305>

correo: tiagosebastian@hotmail.com

Sinthya Uriarte:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9330-8674>

correo: sindy8_0@hotmail.com

Katherine J Ramos-Díaz:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5972-6402>

correo: kathita_ramos@hotmail.com

Elizabeth R Espíritu-Rojas:

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-9454>

correo: elizabeth_espíritu@hotmail.com

Autor correspondiente:

- Ruth Elizabeth Chávez Nomberto
- Correo electrónico: ruth.chavez@upch.pe

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto al estudio.

Agradecimientos: Al Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Financiamiento: El estudio fue autofinanciado por los autores.

Contribuciones de los autores: RECN y ERER participaron en la concepción y diseño del trabajo. RECN, ERER, SC y SU realizaron la búsqueda bibliográfica y participaron en la redacción de la versión inicial del artículo. RECN, ERER, SC, SU y KJRD participaron en la revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

RESUMEN

Introducción: El hallazgo de tuberculomas múltiples en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos es infrecuente. **Reporte de caso:** presentamos el caso de un paciente escolar que ingresó con un tiempo de enfermedad de 6 meses caracterizado por cambio conductual, pérdida de peso, cefalea y hemiparesia izquierda. Los estudios de imágenes mostraron tuberculomas múltiples en el SNC, milia pulmonar y granulomas hepáticos. El estudio de líquido cefalorraquídeo mostró proteinorraquia. Los estudios de BK y la prueba de tuberculina (PPD) fueron negativos. El test de interferón gamma (IGRA) fue positivo. El paciente recibió tratamiento con esquema I anti TBC con buena respuesta. Las resonancias magnéticas de control mostraron disminución del número y tamaño de las lesiones. **Conclusiones:** El hallazgo de tuberculomas múltiples a nivel del SNC es infrecuente, con un amplio diagnóstico diferencial y variada presentación clínica. En países endémicos como Perú, se debe considerar en el diagnóstico diferencial.

Palabras Clave: Tuberculoma Intracraneal, Tuberculosis, Tuberculosis del Sistema Nervioso Central, Infecciones del Sistema Nervioso Central

ABSTRACT

Introduction: The finding of multiple tuberculomas in the central nervous system (CNS) in pediatric patients is rare. **Case of report:** We present the case of a pediatric patient admitted with a 6-month history of behavioral change, weight loss, headache, and left hemiparesis. Imaging studies showed multiple CNS tuberculomas, pulmonary milia, and hepatic granulomas. The cerebrospinal fluid study showed elevated protein. BK studies and the tuberculin skin test were negative. The interferon gamma test (IGRA) was positive. The patient received treatment with the anti-TB regimen I, with a good response. Follow-up brain MRIs showed a decrease in the number and size of the lesions. **Conclusions:** The presentation of multiple CNS tuberculomas is uncommon, with a broad differential diagnosis and a varied clinical presentation. In endemic countries such as Peru, it should be considered in the differential diagnosis.

Keywords: Intracranial Tuberculoma, Tuberculosis, Central Nervous System Tuberculosis,

INTRODUCCIÓN

En los pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa (MEC-TB), los hallazgos de neuroimagen más frecuentes son la hidrocefalia y el infarto cerebral. Otro hallazgo en neuroimagen son los granulomas o tuberculomas, los cuales se encuentran en menos de un tercio de pacientes en nuestro medio (1).

Existen cuatro estadios: granuloma no caseificante, granuloma caseificante, granuloma caseificante con licuefacción central y granuloma calcificado, cada uno con diferentes características neuroradiológicas (2). El 10% de los tuberculomas tienen calcificación central, lo que da el llamado signo de la diana, considerado patognomónico (3, 4). Los tuberculomas no caseificantes son isodensos o ligeramente hipodensos en tomografía e hipointensos en T1 y T2, con realce homogéneo tras la administración de contraste. En el caso de los granulomas caseificantes se ven hipodensos en tomografía e hipointensos o isointensos en T1 y T2, con un anillo hiperintenso en T1, que realza con el contraste (2, 4)-

El diagnóstico diferencial es amplio e incluye neurocisticercosis, toxoplasmosis, linfomas y tumores (2). Después de iniciado el tratamiento se ha descrito un incremento paradójico en el tamaño de los tuberculomas. Estos pueden resolver por completo, pero es frecuente que queden granulomas calcificados (2). La duración del tratamiento es por un mínimo de 12 meses, pero se debe prolongar mientras persista una masa captadora de contraste con edema circundante (4).

El hallazgo de tuberculomas múltiples en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes pediátricos es infrecuente, con pocos reportes a nivel mundial (5-11). Presentamos el caso de un paciente escolar con tuberculomas múltiples en el SNC, milia pulmonar y granulomas hepáticos; con presentación oligosintomática.

REPORTE DE CASO

Ingresó a nuestro hospital un paciente varón de 9 años procedente de Juliaca, provincia de San Román, departamento de Puno; quien no tenía antecedentes patológicos de importancia ni inmunizaciones completas (no contaba con vacuna de BCG).

Presentaba un tiempo de enfermedad de 6 meses, de inicio subagudo crónico y curso progresivo, caracterizado inicialmente por cambio conductual con menor actividad lúdica. Al cuarto mes de enfermedad se añade pérdida de peso y presencia de episodios de cefalea holocraneana, pulsátil, de intensidad leve y con una frecuencia de 2 a 3 veces por semana, que no interrumpe sus actividades. Diez días antes del ingreso cursa hipoactivo y con sueño incrementado. Cinco días antes del ingreso presentó hemiparesia izquierda, con marcha anormal. Tres días antes del ingreso se incrementó la debilidad en hemicuerpo izquierdo, ocasionando una caída secundaria a ésta, por lo que fue llevado a un hospital local. Un día antes del ingreso se añadió disartria, bradipsiquia y bradilalia, siendo trasladado a nuestra institución.

Al ingreso a la institución las funciones vitales eran las siguientes: frecuencia cardiaca de 95 por minuto, frecuencia respiratoria de 18 por minuto y presión arterial de 99/67 mmHg (PAM<p90). Lucía en regular estado general, adelgazado, sin distrés respiratorio. En el examen neurológico se encontraba somnoliento, orientado en tiempo, espacio y persona, con un lenguaje hipofluente. Además, no mostraba compromiso de nervios craneales, el trefismo muscular global estaba disminuido, se encontró una hemiparesia izquierda con fuerza muscular 4/5 y la sensibilidad se encontraba conservada. El resto de la evaluación se hallaba dentro de la normalidad.

El hemograma y los exámenes bioquímicos al ingreso (glucosa, urea, creatinina, electrolitos y proteína C reactiva) fueron normales. En la resonancia magnética cerebral realizada al ingreso se observaron múltiples lesiones supra e infratentoriales captadoras de contraste en anillo con centro hipointenso en T2, que no restringían a la difusión y producían edema perilesional; lo cual es compatible con tuberculomas (Figuras 1 y 2). La tomografía toracoabdominal fue compatible con tuberculosis (TB) miliar y micronódulos hepatoesplénicos (Figura 3). En el estudio de líquido cefalorraquídeo se encontró 1 célula, glucosa normal (51mg/dl), proteínas elevadas (109mg/dl), tinción gram negativa y PCR para *Mycobacterium tuberculosis* con prueba de sensibilidad a rifampicina (Xpert MTB/Rif) también negativa. Los estudios de BK en heces, aspirado gástrico y orina, así como también la prueba de tuberculina (PPD) fueron negativos. El test de interferón gamma (IGRA) fue positivo. La serología para VIH (Elisa de cuarta generación) fue negativa. No se logró realizar estudios para inmunodeficiencias primarias.

El consentimiento informado se obtuvo consentimiento informado por escrito para la publicación del caso y aprobación del comité de ética institucional.

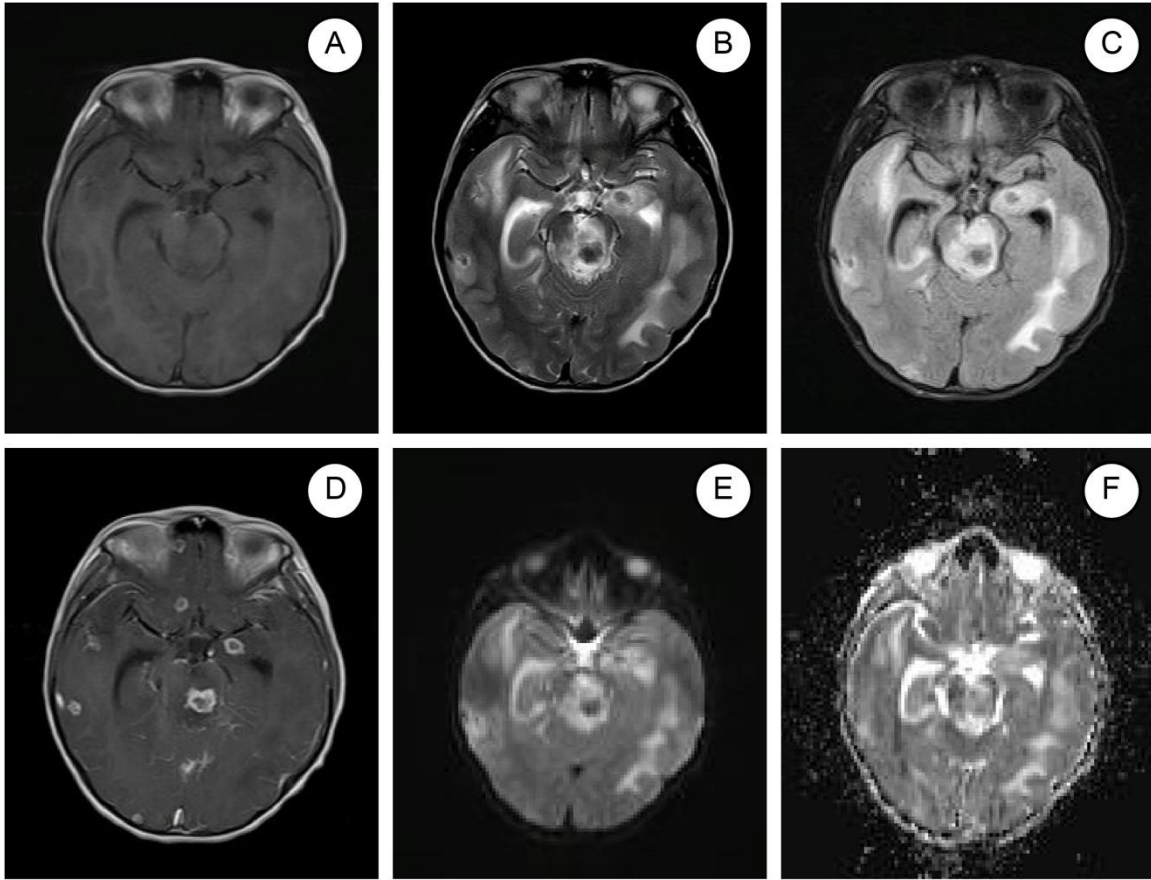


Figura 1. Resonancia magnética cerebral al ingreso. **A.** Se observan áreas hipodensas en secuencia T1. **B y C.** Lesiones con centro hipointenso y gran edema perilesional en secuencia T2 y Flair **D.** Captación de contraste en anillo. **E y F.** Secuencias de difusión y mapa ADC. Se observa que lesiones no restringen a la difusión.

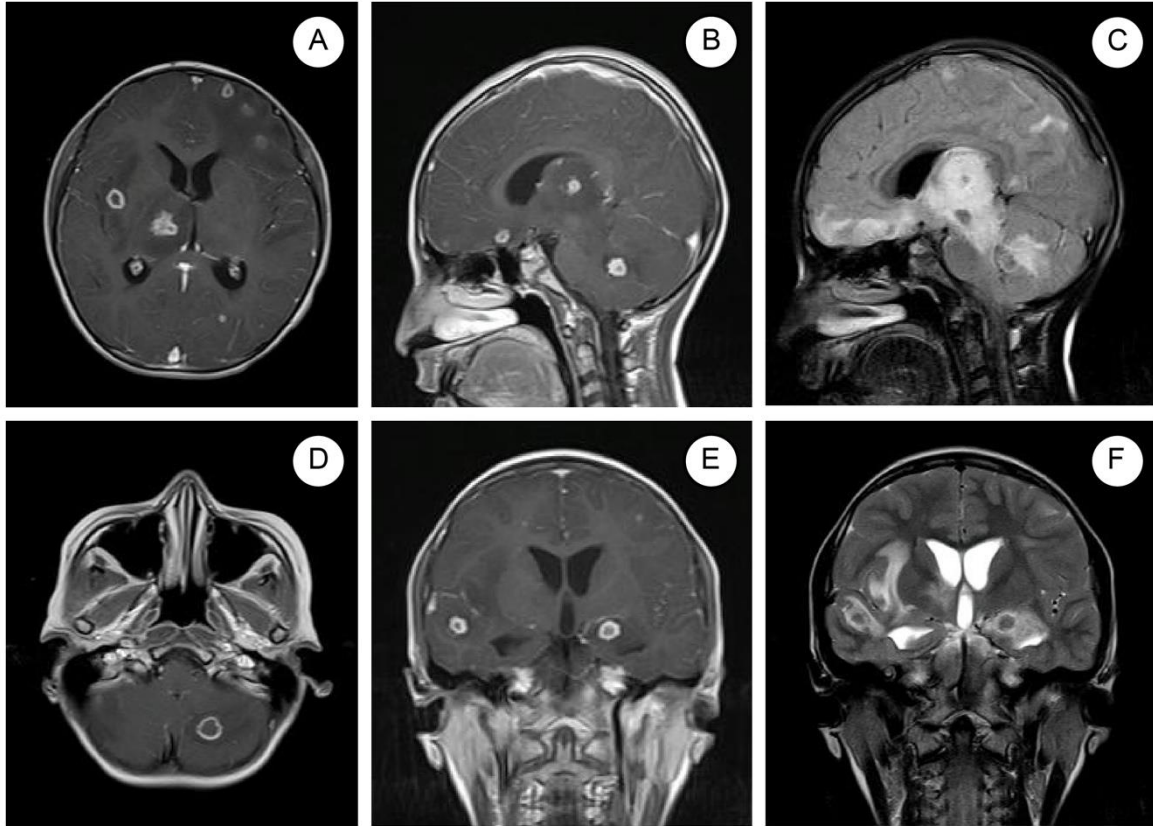


Figura 2. Resonancia magnética cerebral al ingreso **A.** Corte axial. Lesiones captadoras de contraste en anillo a nivel de lóbulo frontal, lóbulo de la ínsula derecho y tálamo derecho **B y C.** Corte sagital. Lesiones captadoras de contraste en anillo a nivel de cerebelo, tálamo y lóbulo frontal, con gran edema perilesional. **D.** Lesión captadora de contraste en anillo a nivel de cerebelo. **E y F.** Corte coronal. Lesiones bilaterales captadoras de contraste en anillo en lóbulo temporal, con edema perilesional.

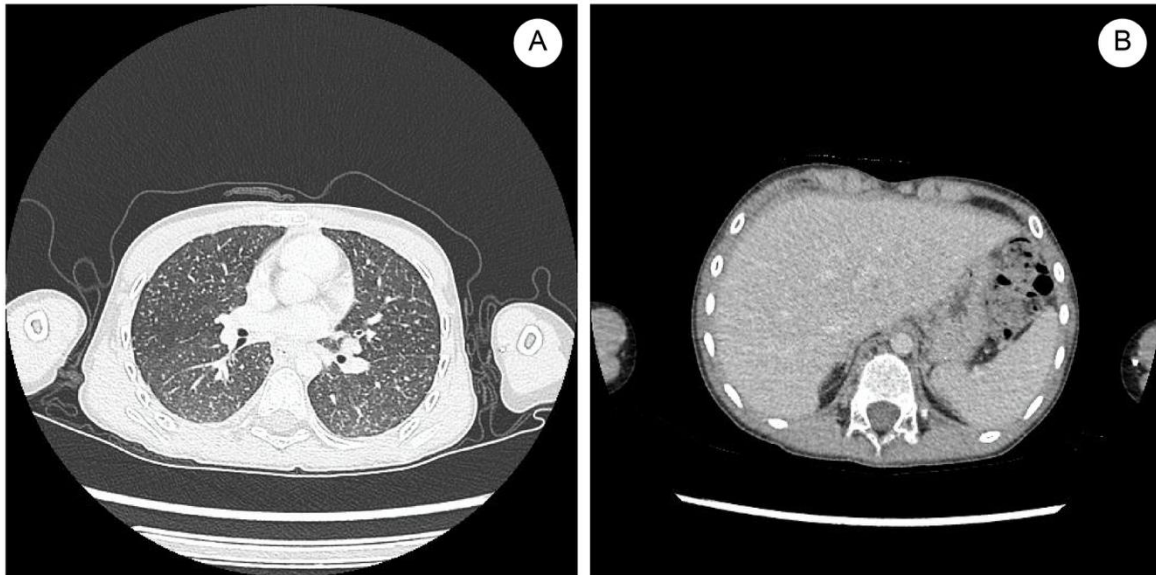


Figura 3. Tomografía pulmonar y abdominal al ingreso **A.** Tomografía pulmonar, ventana parenquimal. Se observa el patrón de árbol en brote **B.** Tomografía abdominal. Se observa granulomas hepáticos

Debido a la alta sospecha clínica e imagenológica de TB sistémica con tuberculomas múltiples a nivel del SNC, el paciente inició tratamiento con esquema I sensible en concordancia con la norma técnica nacional peruana (isoniazida a dosis de 10mg/kg/día, rifampicina a dosis de 15mg/kg/día, pirazinamida a dosis de 30mg/kg/día y etambutol a dosis de 20mg/kg/día) y dexametasona a dosis 0.6 mg/kg/día. Al tercer día de inicio de tratamiento específico presentó una crisis focal de tipo clónica en cara, iniciando levetiracetam. A la semana de instaurado el tratamiento antituberculoso, el paciente presentó elevación de transaminasas (casi 5 veces el valor normal), catalogándose como una reacción adversa a fármacos antituberculosos (RAFA) hepática. Debido a este evento se rotó a un esquema alternativo con amikacina (15mg/kg/día), levofloxacino (15mg/kg/día) y etambutol (20mg/kg/día), a fin de mantener cobertura antituberculosa. Presentó una evolución favorable, con normalización del examen neurológico al 8vo día del ingreso. Al sexto día del cambio al esquema alternativo, el paciente presentó como evento adverso necrosis tubular aguda proximal (presentó fracciones excretadas de ácido úrico, urea y sodio elevadas, además de glucosuria), por lo que se disminuyó la dosis de amikacina a 10mg/kg/día. A los 12 días de iniciar el esquema alternativo, inició reto de fármacos antituberculosos agregando drogas, quedando con esquema I completo (isoniazida a dosis de 10mg/kg/día, rifampicina a dosis de 15mg/kg/día, pirazinamida a dosis de 35mg/kg/día y etambutol a dosis de 20mg/kg/día) después de 10 días. Posteriormente presentó buena tolerancia a la medicación. Las resonancias magnéticas cerebrales de control al mes y a los 6 meses de tratamiento mostraron disminución del número y tamaño de las lesiones, así como del edema perilesional (Figuras 4 y 5). El paciente fue dado de alta y continuó tratamiento

antituberculoso de forma ambulatoria con reducción progresiva de corticoides, recibiendo en total 12 meses de tratamiento. En este paciente no se logró identificar el foco de contagio.

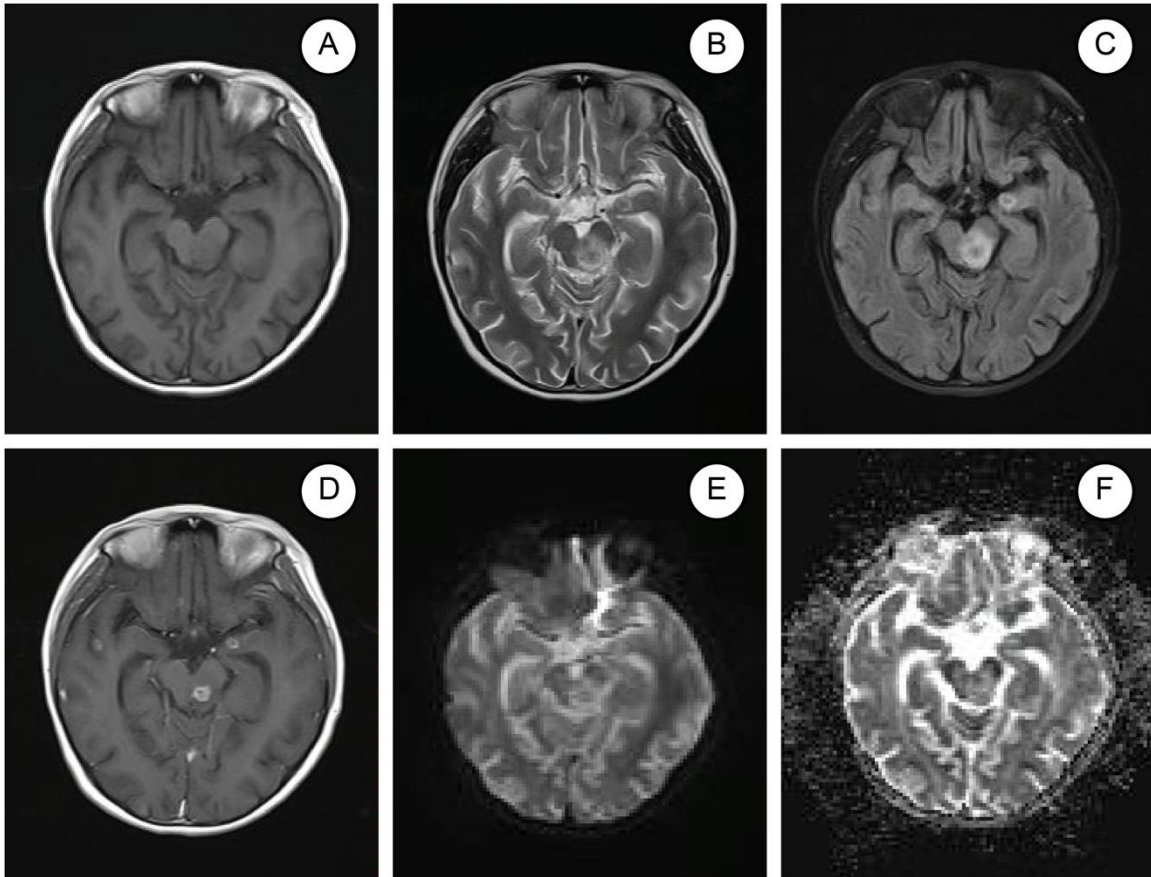


Figura 4. Resonancia magnética cerebral al mes de tratamiento antituberculoso. **A.** Se observan áreas hipodensas en secuencia T1, en disminución **B y C.** Lesiones con centro hipointenso en lóbulo temporal bilateral y mesencéfalo, con menor edema perilesional en secuencia T2 y Flair **D.** Lesiones captadoras de contraste en anillo que disminuyeron en tamaño. **E y F.** Secuencias de difusión y mapa ADC. Se observa que lesiones no restringen a la difusión y han disminuido en tamaño

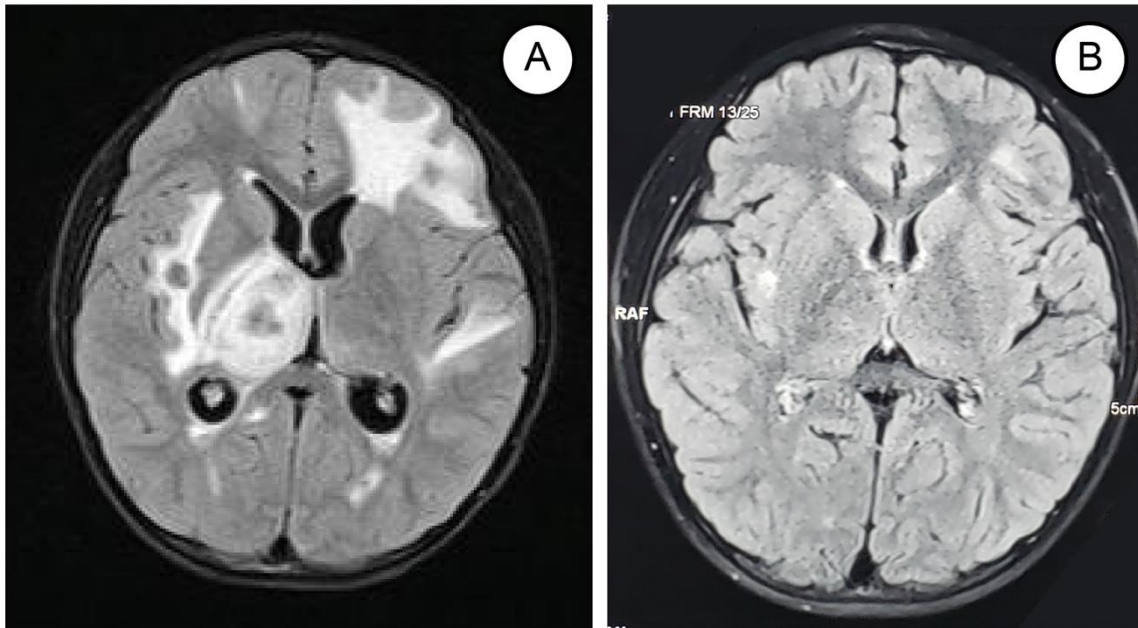


Figura 5. Comparación entre la resonancia magnética de ingreso y control a los 6 meses **A.** Resonancia magnética cerebral del ingreso en corte axial, secuencia FLAIR. Se observa granulomas con gran edema perilesional. **B.** Resonancia magnética cerebral tras 6 meses de tratamiento, en corte axial, secuencia FLAIR. Se observa marcada disminución de las lesiones y del edema.

DISCUSIÓN

La presentación de tuberculomas múltiples a nivel del SNC es infrecuente en población pediátrica (5) y se han descrito en edades tan tempranas como 3 meses (7). Los tuberculomas son lesiones granulomatosas, redondeadas y encapsuladas, que contienen células gigantes de Langhans. Suelen tener menos de 1cm de diámetro y tienden a formarse en la unión entre la sustancia gris y blanca por las características de la vascularización en esa zona, pero pueden ocurrir en cualquier lugar del SNC, por lo que los síntomas que producen dependen de su localización (2-4).

El paciente no contaba con la vacuna de BCG (bacilo Calmette-Guérin). Esta vacuna protege contra las formas meníngeas y miliares en un 85% (12), pero aún se han descrito tuberculomas múltiples en pacientes vacunados (8-10).

La presentación clínica es variada. En el caso descrito por Guzel et al. la paciente presentó fiebre, hipertensión endocraneana, trastorno del sensorio y ataxia (11). Lizarazo et al describe un paciente que ingresó con diagnóstico de MEC-TB y durante la evolución cursó con compromiso de nervios craneales y hemiparesia, con aparición de tuberculomas en la resonancia de control (10). Por otro lado, en el paciente reportado por Albarrak et al., el diagnóstico de tuberculomas se realizó tras el hallazgo de papiledema en una evaluación de rutina (6). En el caso descrito por

Chellen et al, la paciente ingresó con síntomas inespecíficos, examen neurológico normal y el diagnóstico de tuberculomas se realizó tras el diagnóstico de diabetes insípida (8). En nuestro paciente la alteración en el examen neurológico al ingreso fue sutil, con hemiparesia izquierda 4/5, y sin otras manifestaciones a pesar del compromiso extenso y de tronco encefálico.

El LCR tuvo celularidad normal, lo cual ha sido descrito en la literatura, pero en pacientes con examen neurológico de ingreso sin alteraciones (7-9), los cuales difieren de nuestro paciente ya que presentó hemiparesia. Por otro lado, en los reportes en los que hubo una clínica florida y alteraciones en el examen neurológico, sí ha habido pleocitosis en el LCR, como los casos descritos por Guzel et al. y Lizarazo et al. (10, 11).

Los tuberculomas se pueden encontrar asociados a otras formas de TB, como TB miliar y Enfermedad de Pott (7-9). En el caso de nuestro paciente, se encontró compromiso miliar y hepático como hallazgo en los estudios de imágenes, sin repercusión clínica.

Durante el tratamiento antituberculoso se ha descrito una reacción paradójica, los tuberculomas pueden crecer o incluso aparecer nuevas lesiones. Esto se manifiesta clínicamente como nuevos síntomas y signos focales (13, 14). En este caso, nuestro paciente presentó crisis epilépticas tras el inicio del tratamiento que podría haber estado en relación con una reacción paradójica. En la resonancia de control no se observaron nuevos tuberculomas, pero no se descarta la posibilidad de un crecimiento transitorio de alguna de las lesiones.

La forma de presentación oligosintomática de la TB hace que se confunda con otras patologías. En países endémicos como Perú, se debe considerar en el diagnóstico diferencial, sobretodo en pacientes no vacunados. En conclusión, en un paciente pediátrico con neuroimágenes que evidencian múltiples lesiones del sistema nervioso central y amplias áreas comprometidas, se debe considerar la posibilidad de TB del sistema nervioso central a pesar que el paciente pueda tener muy pocos síntomas neurológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Montiel-Blanco JD, Lázaro-Ignacio EJ, Granados-Alzamora VC, Muñoz-Huerta PR, Caro-Kahn I, Flores-Bravo JC, et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 - 2013. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2015;78:14-21. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972015000100003
2. Khatri GD, Krishnan V, Antil N, Saigal G. Magnetic resonance imaging spectrum of intracranial tubercular lesions: one disease, many faces. *Pol J Radiol*. 2018;83:e524-e35. doi:10.5114/pjr.2018.81408
3. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. *Clin Neuroradiol*. 2019;29(1):3-18. doi:10.1007/s00062-018-0726-9
4. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(10):1925-35. doi:10.1007/s00381-018-3884-9
5. Velásquez-Rimachi V, Orellana-Tovar I, Rodríguez-López E, López-Saavedra A, Esteban-Arias D, Pacheco-Barrios K, et al. Multiple tuberculomas in an immunocompetent patient and their diagnostic challenge in a high prevalence country: Case report and literature review. *Indian J Tuberc*. 2020;67(3):286-94. doi:10.1016/j.ijtb.2020.05.007
6. Albarrak M, Alodayani A, Al Otaibi N, Albriheet Y. Pott's Disease with Incidentally Discovered Multiple Brain Tuberculomas in a Previously Healthy 10-Year-Old Girl. *Case Rep Infect Dis*. 2021;2021:5552351. doi:10.1155/2021/5552351
7. St Cyr G, Starke JR. Multiple Cranial Tuberculomas Without Meningitis in Two Infants With Miliary Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(12):e337-e9. doi:10.1097/inf.0000000000002464
8. Chellen S, Whittaker E, Eisenhut M, Grandjean L. Cerebral tuberculomas in a 6-year-old girl causing central diabetes insipidus. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. doi:10.1136/bcr-2018-226590
9. Valverde Muñoz K, Umaña MdIA, Soto Quirós M, Castro Armas O. Tuberculomas cerebrales y tuberculosis miliar en una niña de 8 meses de edad. *Acta pediátr costarric*. 1996;10(2):65-8. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/apc/v10n2/art5.pdf>
10. Lizarazo J. Aparición paradójica de tuberculomas encefálicos durante el tratamiento de tuberculosis en pacientes inmunocompetentes. *Biomédica*. 2004;24:34-42.
11. Guzel A, Tatli M, Aluclu U, Yalcin K. Intracranial multiple tuberculomas: 2 unusual cases. *Surg Neurol*. 2005;64 Suppl 2:S109-12. doi:10.1016/j.surneu.2005.07.033
12. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):470-80. doi:10.1093/cid/cit790
13. Das A, Das SK, Mandal A, Halder AK. Cerebral tuberculoma as a manifestation of paradoxical reaction in patients with pulmonary and extrapulmonary

tuberculosis. J Neurosci Rural Pract. 2012;3(3):350-4. doi:10.4103/0976-3147.102622

14. Lima MA, Maranhão-Filho P, Dobbin J, Apa AG, Lima GA, Velasco E, Sant'anna CC. Paradoxical worsening of brain tuberculomas during treatment. Arch Neurol. 2012;69(1):138-9. doi:10.1001/archneurol.2011.720

