

miocárdico, y que está originada por gran variedad de enfermedades. En nuestro medio, el grupo de los enterovirus *Coxsackie A* y *B* es el más habitualmente involucrado. Otros agentes causales reconocidos en la mayoría de las revisiones son *Brucella*, *C. psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *C. burnettii*, *B. burgdorferi*, *Toxoplasma*, el virus de Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus herpes simple, el virus de la varicela, los virus de las hepatitis o *Trypanosoma cruzi*⁷.

Aunque controvertida, la progresión de miocarditis hacia MD parece deberse inicialmente al daño celular agudo originado por el agente infeccioso, que se seguiría de una reacción autoinmune y de la sustitución de las áreas de inflamación celular por fibrosis⁸. El presente caso se trata de una tularemia confirmada, de acuerdo con los criterios de los Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, 1997), que cursó presumiblemente con una miocarditis complicada unos meses después con una MD. La coincidencia en el tiempo de los tres procesos, la exclusión de otras causas conocidas de miocarditis y la ausencia de enfermedad cardíaca previa, nos permiten atribuir a *F. tularensis* la causa de la miocarditis y, secundariamente, de la MD, tal y como recogen —aunque excepcionalmente— revisiones previas⁷. En consecuencia, creemos que la tularemia debe considerarse en el diagnóstico de la miocarditis, especialmente en aquellas zonas en las que la enfermedad se ha hecho presente.

Bibliografía

- Martín Serradilla JI, Sánchez Navarro J. Características epidemiológicas de 44 pacientes con tularemia. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:78-9.
- Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Brote de tularemia en Castilla y León. *Bol Epidemiol Semanal*. 1997;5:249-52.

- Allue M, Ruiz Sopeña C, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, García MJ, et al. Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: An update. *Euro Surveill*. 2008;13:1-3. [consultado 19/10/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18948>.
- Rodríguez Noriega E. Fiebre tifoidea y otras infecciones por *Salmonella*. Infecciones por *Yersinia*, *Francisella* (tularemia) y *Campylobacter*. En: Rodés Texidor J, Guardia Masso J, editores. *Medicina Interna*, 2 ed. Barcelona: Ed Masson; 2004. p. 1658.
- Geijo Martínez MP, Rosa Herranz C, Pérez Pinar M, García Imbroda AJ. Tularemia. Infecciones por *Haemophilus*. *Medicine*. 2006;9:3456-64.
- Felker CM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:1077-84.
- Cooper LT. Etiology and pathogenesis of myocarditis. [Monografía en Internet]. McKenna WJ: UpToDate 18.1;2010 [consultado 28/5/2008]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
- Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001;104:1076-82.

Silvia Franco^{a,*}, José María Prieto^a, Isabel Balaguer^b y Antonio Pablo Álvarez^c

^a Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

^c Servicio de Medicina Intensiva, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: silvi26pras@hotmail.com (S. Franco).

doi:10.1016/j.eimc.2010.01.011

Aparición de sintomatología neurológica durante el tratamiento de la tuberculosis: descripción de dos casos

Onset of neurological symptoms during tuberculosis treatment: description of two cases

Sr. Editor:

La aparición de tuberculomas durante el tratamiento de la meningitis tuberculosa es muy infrecuente. A continuación, describimos dos casos diagnosticados recientemente en nuestro hospital:

CASO N.º 1: Mujer de 81 años, hipertensa, con buena calidad de vida, que ingresa por un cuadro confusional, mareos, marcha inestable y astenia desde hace una semana. Se encontraba normotensa con T° 39°C; desorientada, con memoria reciente y remota alteradas, dudosa dismetría, rigidez en rueda dentada y marcha atáxica. El hemograma, bioquímica y gasometría arterial fueron normales; urocultivo y hemocultivos así como serologías para VIH, VHB y VHC negativos; radiografía de tórax y abdomen normales. Prueba de la tuberculina negativa. Se realizó TAC craneal que mostró ligera atrofia cortical y RMN cerebral compatible con lesiones isquémicas crónicas. La punción lumbar y el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraron: proteínas 216 mg/dl, glucosa 7 mg/dl, LDH 236 U/l; ADA 15 U/l y 75 leucocitos (100% LMN), con cultivos para bacterias y hongos negativos; PCR y cultivo de LCR positivo para *M. tuberculosis*. Fue diagnosticada de meningitis tuberculosa, se inició tratamiento vía oral con Isoniazida 300 mg/d, Rifampicina 600 mg/d, Pirazinamida 1000 mg/d y Etambutol

800 mg/d más Prednisona a dosis de 60 mg/d y en pauta descendente posterior, con evolución inicial favorable. La paciente reingresó dos meses más tarde por dolor en hemicara izquierda, tipo pinchazo, de moderada intensidad con episodios de afasia y desviación de la comisura labial, de corta duración con recuperación completa. Se realizaron los siguientes estudios: analítica básica normal; LCR: proteínas 101 mg/dl, glucosa 37 mg/dl, LDH 55 U/l, ADA 7 U/l y 11 leucocitos (100% LMN). Doppler de troncos supraaórticos normal; electroencefalograma con actividad epileptiforme leve y discreta lateralidad centroparietal izquierda; TAC craneal sin cambios y RMN craneal con lesiones nodulares menores de 1 cm en cisterna supraselar y silvianas, isointensas en T1 y T2, que tras contraste presentan realce intenso, con zona central hipocaptante, compatibles con tuberculomas (fig. 1a). Evolucionó de forma favorable, continuando con tratamiento tuberculostático, con isoniazida y rifampicina y corticoides por 12 meses.

CASO N.º 2: Varón de 27 años, nigeriano, residente en España desde hacía 5 años, sin antecedentes de interés; ingresó por malestar general, fiebre, astenia y cefalea intensa bitemporal y opresiva con visión borrosa de una semana. En el examen físico se observó T° 39°C, mal estado general, postrado, con resto de la exploración normal. Presentaba en el hemograma una leve anemia normocítica, hemostasia y bioquímica normales; se realizó TAC craneal donde no se observaron alteraciones y radiografía de tórax que sugería un tenue patrón miliar por lo que se realizó TAC de tórax que confirmó dicho patrón con imágenes micronodulares de distribución uniforme y difusa. Prueba de la tuberculina 21 mm. Se realizaron serologías para VIH, VHB y VHC y hemocultivos, negativos y una broncoscopia,



Figura 1. (a) Lesiones nodulares en cisternas supraselar y silvianas. (b) Lesiones parenquimatosas supra e infratentoriales subcorticales y en bulbo raquídeo.

siendo los resultados las tinciones de Ziehl Nielsen y posteriormente los cultivos del BAS y BAL positivos para *M. tuberculosis*. En LCR: proteínas 200 mg/dl, glucosa 61 mg/dl, ADA 30 U/l, leucocitos 112 (80% LMN), Ziehl-Nielsen negativo, cultivo de *M. tuberculosis* positivo. Fue diagnosticado de tuberculosis miliar con afectación meníngea y pulmonar; se inició tratamiento vía oral con Isoniazida 300 mg/d, Rifampicina 600 mg/d, Etambutol 1.200 mg/d y Pirazinamida 1.600 mg/d más Prednisona 60 mg/d, evolucionando de forma favorable. Acude a revisión a consultas externas tras 2 meses de tratamiento, refiriendo un marcado temblor de extremidades superiores que había comenzado en la última semana, acompañado de cefalea y astenia; en la exploración física destacaba únicamente un temblor distal y fino con hiperreflexia global. Presentaba en los análisis realizados hemograma y bioquímica normales; VSG 65 mm/hr; LCR: proteínas 277 mg/dl, glucosa 37 mg/dl, ADA 26 U/l y leucocitos 156 (LMN 95%), con cultivo para bacterias, hongos y micobacterias negativos; la RMN cerebral mostró lesiones parenquimatosas supra e infratentoriales subcorticales, hiperintensas en T2 y T1, y otras hipointensas con halo hiperintenso en bulbo raquídeo, que tras contraste, realzaban de forma nodular y en anillo, con captación en aracnoides y piamadre, sugiriendo el diagnóstico de leptomeningitis con tuberculomas (fig. 1b). Continué con el tratamiento tuberculostático con Isoniacida y Rifampicina por 18 meses, aumentando la dosis de Prednisona a 90 mg/día y posterior pauta decreciente, añadiendo Topiramato para control del temblor, con evolución clínica favorable.

Comentario

La aparición o agrandamiento de los tuberculomas durante el curso del tratamiento de la meningitis tuberculosa es un hecho poco

frecuente, pero descrito hasta en un 2% de los casos en una serie de 300 pacientes en Ecuador¹. Se ha postulado una teoría que considera que se trata de una respuesta paradójica posiblemente asociada con una recuperación de la respuesta inmune al disminuir la carga del antígeno¹⁻⁷. Ocurre durante el tratamiento etiológico y se da principalmente en pacientes jóvenes sin un claro predominio de género; las lesiones pueden aparecer entre 2 semanas y 27 meses después de iniciados los medicamentos (hay revisiones en los que mencionan que se puede desarrollar hasta los 36 meses)^{2,3,4,6}.

En nuestro hospital desde Enero del 2003 hasta Julio del 2009, se han diagnosticado 19 casos de meningitis tuberculosa, de los cuales dos (10,5%) desarrollaron tuberculomas como respuesta paradójica como hemos descrito y dos (10,5%) los presentaron desde el diagnóstico, con progresiva resolución durante el tratamiento.

Los pacientes con tuberculomas cerebrales deben ser tratados empíricamente con al menos 4 fármacos durante los 2 primeros meses y completar el tratamiento con Isoniazida y Rifampicina durante al menos 12 meses y según la evolución clínica y de las imágenes diagnósticas puede ser necesario prolongar el tratamiento a 18-24 meses^{1,3,5,7}.

No existen estudios sobre la eficacia de los corticoides en esta patología, aunque parecen ser efectivos en el alivio de los síntomas de los pacientes con edema cerebral y déficit neurológico focal; sin embargo, los esteroides no previenen la aparición ni el agrandamiento de los tuberculomas. Se recomienda el uso de los mismos basados en los buenos resultados obtenidos en estudios no controlados de pacientes con meningitis tuberculosa, en los cuales se demostró disminución de la mortalidad y de la incidencia de secuelas neurológicas permanentes; el tiempo de administración tampoco está definido, puede ser entre 4-8 semanas pero hay otros trabajos refieren que se puede administrar hasta el final del tratamiento tuberculostático^{1,3,7}. La cirugía se reserva para cuando la terapia médica ha fallado en el alivio de los síntomas de hipertensión endocraneana^{6,8}. La talidomida por su efecto inmunomodulador se ha demostrado eficaz en algunos casos de meningitis tuberculosa complicada con aparición de tuberculomas a pesar del tratamiento con tuberculostáticos y esteroides⁹.

El pronóstico de los pacientes es generalmente bueno con el tratamiento de la tuberculosis aunque en algunas series se reporta una mortalidad de 10-15%, y hasta una tercera parte puede tener secuelas neurológicas permanentes^{1,3}. Una respuesta paradójica con aparición de tuberculomas y focalidad neurológica durante el tratamiento de la tuberculosis meníngea en pacientes inmunocompetentes, no es tan infrecuente en nuestro medio ya que ocurrió en 2/19 pacientes de nuestro centro hospitalario. El síndrome de recuperación inmune con la aparición de una respuesta paradójica al tratamiento tuberculostático ha sido también descrito en pacientes con infección por el VIH y por este motivo, se recomienda demorar el inicio del tratamiento antirretroviral siempre que sea posible. Los tratamientos con antiTNFs, utilizados en la actualidad cada vez con más frecuencia en enfermedades reumatológicas e inflamatorias, también pueden favorecer el desarrollo del síndrome de reconstitución inmune y ya se han descrito los primeros casos de aparición de una respuesta paradójica al interrumpir el tratamiento con anti-TNFs con motivo del diagnóstico de tuberculosis e inicio de tratamiento antituberculoso¹⁰.

Bibliografía

- Alarcón F, Espinosa S, Dueñas G. Respuesta paradójica y desarrollo de tuberculomas intracraneales durante tratamiento antituberculoso: reporte de seis casos. Rev Ecuat Neur. 2001;10.
- Safdar A, Brown AE, Kraus DH, Malkin M. Paradoxical reaction syndrome complicating aural infection due to *Mycobacterium tuberculosis* during therapy. Clin Infect Dis. 2000;30:625-7.

3. Carvalho C, De Laco G, Saleri N, Pini A, Capone S, Manfrin M, et al. Paradoxical reaction during Tuberculosis treatment in HIV-seronegative patients. Clin Infect Dis. 2006;42:893–5.
4. Cheng V, Ho P, Lee R, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non HIV-infected patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21:803–9.
5. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;40:1368–71.
6. Lado FL, Cabarcos A, Carballo E, Perez del Molino M, Antúnez López JR. Tuberculomas cerebrales y expansión paradójica. Rev Clin Esp. 2005;205:93–96.
7. García-Vidal A, Cabellos C. Paradoxical reaction of multiple cerebral tuberculomas. Mayo Clin Proc. 2008;83:264.
8. Torche M, Segovia MA, Naranjo M, Quintana L. Tuberculoma cerebral con clínica pseudotumoral: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Rev Chil Neuropsiquiatr. 2006;27:73–7.
9. Roberts MT, Mendelson M, Meyer P, Carmichael A, Lever AM. The use of thalidomide in the treatment of intracranial tuberculomas in adults: two case reports. J Infect. 2003;47:251–5.
10. Arend S, Leyten E, Franken W, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with de novo Tuberculosis during anti-tumor necrosis factor—alfa therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. Clin Infect Dis. 2007;45:1470–5.

Luis Arquinio^a, Mercedes García-Gasalla^{a,*}, Inés Losada^a y Helena Sarasibar^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Son Llatzer, Mallorca, España

^b Servicio de Neuroradiología, Hospital Son Llatzer, Mallorca, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mercedesgallas@yahoo.es (M. García-Gasalla).

doi:10.1016/j.eimc.2010.01.009

Cavernous sinus thrombosis due to invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection

Trombosis del seno cavernoso debido a infección por *Staphylococcus aureus* meticilin resistente asociado a la comunidad

To the Editor:

A previously healthy 9-year-old girl, born in Colombia and living in Spain for the last two years was admitted to our hospital with a 5-day history of fever and shivers. Physical examination at admission showed a sick-appearing girl, with nuchal rigidity, respiratory distress and a furuncle on her right shoulder. Bilateral peripheral nodular infiltrates were seen on chest X-ray. Laboratory results revealed neutrophilia, microcytic anemia, hyponatremia, C-reactive protein level of 20.6 mg/dL and infectious consumption coagulopathy. Cerebrospinal fluid (CSF) examination was normal. A diagnosis of bacteriemia with pneumonia was suspected, and cefotaxime was started. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) grew in the blood culture. Genetic molecular analysis detected the Panton-Valentine leukocidin gene. Vancomycin was added to the initial treatment, but was changed to teicoplanin due to an allergic reaction. The patient was discharged on day 8, with clindamycin and cefuroxime treatment, but 20 h later was readmitted with right ptosis, sixth cranial nerve palsy, and worsening headache. Cerebral magnetic resonance imaging (MRI) showed right cavernous sinus thrombosis and intracavernous internal carotid artery arteritis. Chest CT scan evidenced bilateral necrotized peripheral nodules, apparently corresponding to septic emboli. Retinal examination and echocardiography were normal. Cefotaxime and teicoplanin were reinitiated and enoxaparin and oral acenocoumarol were added. On day 14 teicoplanin was switched to linezolid because the patient showed no clinical improvement, and was completed at 8 weeks. Four months after discharge, MRI demonstrated an absence of thrombosis and a pseudoaneurysm-like image at the intracavernous right carotid artery (Fig. 1). The latest MRI, 8 months after discharge, showed a significant improvement, with a residual image of the pseudoaneurysm detected in the previous MRI. In the study of contacts, two members of her family proved to be MRSA carriers.

MRSA is an emergent pathogen and the most common cause of skin and soft tissue infections. In 2005, the estimated incidence rate of invasive infection by this pathogen in the United States

was 31.8 per 100 000.¹ Panton-Valentine leukocidin is a cytolytic toxin produced by CA-MRSA and is associated with furuncles and necrotizing pneumonia,^{2,3} as was seen in our case. In 2008, 4 cases of MRSA (21% of all *S. aureus* infections) were isolated in our pediatric department and two corresponded to bacteriemia.

Cerebral sinus thrombosis mainly affects immunocompromised patients or patients with acquired prothrombotic conditions, but can also affect children, as has been reviewed by DeVeber and Wasay.^{4,5} Our patient was a previously healthy child without prothrombotic conditions and no infection in the area responsible for venous drainage of the cavernous sinuses. MRI is the most sensitive and specific examination technique for this disease, since contrast-enhanced computed tomography (CT) will miss diagnostic features in about 40% of patients.⁴ Antibiotics have had the greatest impact on the prognosis of septic cavernous sinus thrombosis. When MRSA is isolated, high doses of vancomycin,

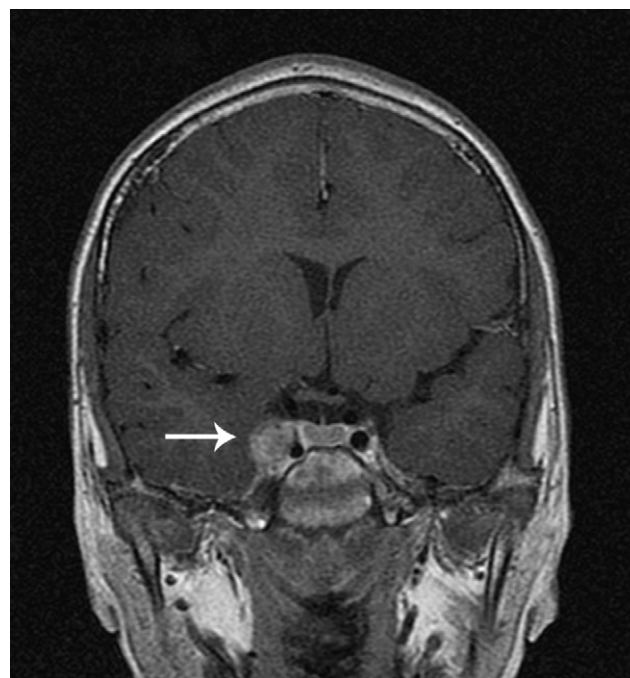


Fig. 1. MRI after 8 weeks of treatment: no evidence of right sinus cavernous thrombosis, with pseudoaneurysm of the right intracavernous carotid artery.