

Meningitis aguda por *streptococcus pneumoniae* con líquido cefalorraquídeo normal

Jorge Vázquez, María Adducci, Jorge Méndez, Daniel Godoy Monzón, Rodrigo Gómez Paz, Karina Bruzzese y Víctor Jäger

Paciente de 71 años con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad, diabetes no insulino-dependiente (DBT 2), hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca, síndrome depresivo y prostatismo, que ingresa en la Sala de Urgencias en horas de la madrugada con cuadro de cefalea y posterior traumatismo craneoencefálico sin pérdida de conocimiento, luego de caída de su propia altura en ocasión de ir al baño. Ingresó vigil, desorientado, confuso, con movilidad conservada de los cuatro miembros, sin foco motor ni signos meníngeos, febril, taquicárdico, taquipneico, levemente hipertenso, con buena perfusión distal y sin signos de falla de bomba. La mecánica ventilatoria era aceptable, con buena entrada de aire bilateral, escasos rales basales finos a predominio de la base derecha y sin signos de broncoespasmo. Una hora después de su ingreso comienza con excitación psicomotriz incontrolable y convulsiones por lo que se medicó con propofol seguido por un goteo de midazolam + fentanilo, lo que obligó a instaurar asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se efectuó una radiografía de tórax que mostró infiltrado alveolar confluyente con broncograma aéreo en campo medio derecho, y laboratorio que reflejó hiperglucemia con acidosis respiratoria leve sin hipoxemia (Tabla 1).

Posteriormente se realizó TC de cerebro sin contraste, que no evidenció anomalías; por ello se decidió realizar punción lumbar (PL) y posteriormente se lo ingresó en la unidad de terapia intensiva (UTI). El resultado de la PL mostró salida a chorro, líquido límpido-incoloro, glucorraquia: 209 mg/dL (61.5% de la glucemia), proteinorraquia: 219 mg/dL, hematíes: 50/mm³ (70% crenados), leucocitos: 5/mm³. Desde el ingreso en UTI el paciente persistió hi-

perdinámico, con signos de SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y foco pulmonar en base derecha, por lo que se diagnosticó sepsis severa y se inició tratamiento con ceftriaxone + claritromicina. Luego de 6 horas de su ingreso el paciente se tornó hipotenso, sin respuesta a la infusión de líquidos y noradrenalina y falleció 30 horas más tarde en el marco de un cuadro séptico hipodinámico que surgió inexorablemente luego de un grave síndrome inflamatorio. Resultados de hemocultivos ($\times 2$) y cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR): *Streptococcus pneumoniae*, resistente a penicilina. Urocultivo: negativo. Micológico: negativo.

El LCR obtenido fue posteriormente congelado a -20 °C para el análisis (en un segundo tiempo) de la concentración de interleuquinas inflamatorias IL-6, IL-8, y TNF- α y también marcadores de fase aguda, como lactato, LDH y PCR en el LCR (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La meningitis aguda de la comunidad es un trastorno de frecuente presentación; se calcula una incidencia anual de 4-6 casos por 100 000 adultos (definidos como todas las personas mayores de 16 años).¹

Tabla 2. Valores de citoquinas y marcadores de fase aguda en LCR

Lactato	6.6 mmol/L	IL-6	4642 pg/mL
LDH	6 UI/L	IL-8	3660 pg/mL
Proteína C reactiva	0.6 mg/dL	TNF- α	590 pg/mL

Tabla 1. Laboratorio de ingreso

Determinación	Valor	Referencia	Determinación	Valor	Referencia
Hematocrito	38.2%	37-47%	pH	7.27	7.38-7.42
Leucocitos	6400 mm ³	4000-10000	PaCO ₂	58.2 mm Hg	40 \pm 5
Glucemia	340 mg/dL	70-120	PaO ₂	124 mm Hg	80-100
Urea	39 mg/dL	20-50	Exceso de base	-1.2	-2 a +2
Creatinina	1.14 mg/dL	0.5-1.2	HCO ₃	25.5 mmol/L	24 \pm 2
aPTT	32"	27-42"	Na	137 mEq/L	135-145
Tiempo de protrombina	81%	80-100%	K	4.0 mEq/L	3.5-5.5

Si bien en una gran proporción de individuos el diagnóstico de meningitis aguda no ofrece mayores dificultades, en algunos casos representa un verdadero desafío.²⁻⁴ La mayoría de los pacientes (casi un 95%) presenta por lo menos dos de los cuatro síntomas más comunes, es decir: cefalea, fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado mental.⁵ Hasta un 33% de los pacientes son admitidos con signos de déficits neurológicos focales, y en un alto porcentaje se encuentra afasia y agitación psicomotriz. Sin embargo, la prevalencia de la clásica tríada de fiebre, rigidez de nuca y alteración del sensorio es muy baja en adultos con meningitis de la comunidad.^{2,4,5} En estos casos el cuadro clínico es muy poco específico y puede mimetizarse con una gran variedad de trastornos encefálicos (accidente cerebrovascular, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracraneal, etc.), lo que induce en muchos casos a posponer la realización de la PL hasta después de haber practicado una TC de cerebro.⁶

Si bien en el caso que nos ocupa, el paciente presentaba por lo menos dos signos clásicos de meningitis (cefalea de comienzo brusco y fiebre, a los que más tarde se agregó el deterioro del sensorio con agitación psicomotriz), la ausencia de un antecedente de infección del aparato respiratorio en las últimas semanas o de síntomas vinculables (no refería tos, broncorrea, ni disnea) así como el comienzo hiperagudo del cuadro y su rápida evolución, orientaron en un principio a otros diagnósticos (como hemorragia subaracnoidea).

Por otro lado, la fiebre resulta un signo tan inespecífico que, aunque advierte acerca de la presencia de un proceso infeccioso, está lejos de confirmarlo.⁷ Clásicamente el análisis físico-químico del LCR en el marco de una meningitis bacteriana no deja lugar a dudas de su diagnóstico ya que la pleocitosis, la hipogluorraquia y la hiperproteíorraquia son hallazgos característicos de estos cuadros.^{6,8} Sin embargo, en el presente caso la celularidad así como la gluorraquia no resultaron de utilidad para el diagnóstico. Por un lado, la falta de pleocitosis (hallazgo poco frecuente aunque no excepcional) se ha asociado con un peor pronóstico. Las causas de dicho fenómeno pueden reconocer diferentes orígenes.^{9,10} Así se ha descrito en pacientes con sepsis y diagnóstico temprano de meningitis. Paralelamente, estudios en animales han permitido la observación de una relación entre bajo recuento de leucocitos en LCR, una alta carga bacteriana en las meninges y la presencia de complicaciones intracraneales.¹¹ Es decir la falta de leucocitosis en LCR se asociaría con un excesivo crecimiento de bacterias en el LCR. Sin embargo, la gluorraquia normal iría en contra de este hallazgo ya que un excesivo crecimiento bacteriano generaría un descenso de la gluorraquia, si bien cabría la posibilidad de un mayor aporte desde la sangre en virtud de la mayor permeabilidad meníngea así como de un menor *clearance* periférico

de glucosa a causa de la resistencia natural del paciente séptico y de su antecedente diabético.

Entre los reactantes de fase aguda descritos en el LCR, el lactato ha demostrado una gran capacidad para diferenciar la meningitis bacteriana de las asépticas; sin embargo, su presencia en altas concentraciones no es patognomónica de la primera sino que también se observa en otros procesos encefálicos agudos como el ACV, las diferentes encefalopatías (como la séptica) y los cuadros epilépticos.⁶ La proteína-C-reactiva (PCR) es otro marcador de fase aguda descrito en el LCR de pacientes con meningitis aguda;¹² sin embargo, su valor en este caso no difiere del hallado en pacientes con meningitis aséptica. Finalmente, la LDH es una enzima intracelular cuyos valores se encuentran clásicamente elevados en el LCR de todos los procesos que implican necrosis del SNC.¹³ En el presente caso los valores de LDH se hallaban dentro de límites normales, lo que prácticamente podría descartar la presencia de necrosis en este estadio temprano del síndrome. La marcada respuesta inflamatoria del espacio subaracnoideo que caracteriza a esta entidad se acompaña con la producción intratecal de múltiples citoquinas inflamatorias incluido el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleuquinas IL-1 β , IL-6, e IL-8.¹⁴⁻¹⁶ Las citoquinas son un conjunto heterogéneo de moléculas, por lo general de bajo peso molecular, que modula la actividad del sistema inmunológico, el sistema de la coagulación y la actividad del endotelio.¹⁷ Todas ellas son producidas y secretadas por un amplio número de células pertenecientes o no al sistema inmunológico y median su actividad a través de la interacción con receptores celulares específicos de alta afinidad expresados por las células blanco. Las citoquinas suelen actuar en forma autocrina o paracrina y ocasionalmente de modo endocrino, y sus acciones suelen ser pleiotrópicas y redundantes.^{17,18} El TNF es una citoquina proinflamatoria producida fundamentalmente por macrófagos. La citoquina pertenece a una familia de proteínas integrada por el TNF- β , el FasL (Fas ligando) y el CD40L que se caracterizan por ser glucoproteínas de membrana que luego se clivan y liberan al medio extracelular formando homotrimeros. La actividad proinflamatoria del TNF- α se caracteriza por el aumento de la expresión de adhesinas en el endotelio donde además se induce la producción y liberación de IL-8, un potente agente quimiotáctico.

La IL-6 es una citoquina con acciones proinflamatorias y antiinflamatorias que se destaca por su acción redundante y pleiotrópica. Es producida por fibroblastos, monocitos (macrófagos) y linfocitos en respuesta a una variedad de estímulos como la IL-1, TNF- α , e IFN- γ . Esta citoquina desempeña un papel importante en la hematopoyesis, es la principal estimulante de la producción de proteínas de fase aguda participa en la diferenciación de las células B. Clínicamente su administración produce fiebre, anorexia

y fatiga.¹⁹ Se trata de un potente estimulador del eje adrenal, estimula la secreción de gonadotropina (GH) e inhibe la de tirotrófina (TSH). Puede aumentar durante el síndrome de supresión brusca de esteroides, en las enfermedades inflamatorias severas (AR), las infecciones y los estados traumáticos asociados con secreción inapropiada de vasopresina.

Las primeras células cerebrales en las que se demostró la producción de ciertas citoquinas fueron los astrocitos y la microglia.²⁰ En el SNC se comprobó la presencia de IL-1 y su receptor antagonista, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12 e IFN- γ . Recientemente se informó que algunas neuronas también pueden producir algunas citoquinas como IL-1.

Møller et al.²¹ han encontrado que en casos de meningitis la producción intratecal de citoquinas representa una fuente de elevación de citoquinas plasmáticas. Esta gran producción se ha demostrado en células de la microglia así como en los astrocitos.

Nuestro hallazgo de elevación de citoquinas inflamatorias en el LCR en la fase temprana de un caso de meningitis aguda podría reflejar la producción de aquéllas por parte de células ubicadas en el SNC o bien ser el reflejo de la mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica con mayor permeabilidad y pasaje de citoquinas de la sangre al LCR.²² El dosaje de éstas a nivel del LCR puede ser un hallazgo de gran importancia debido a que su producción y liberación corresponden a los estadios más tempranos de los procesos inflamatorios. Además dicha producción podría ser responsable del aumento de la concentración de citoquinas plasmáticas que se observa en la sepsis de origen neurológico, y, por lo tanto, del pronóstico de es-

tos pacientes. Máxime teniendo en cuenta que, en algunas formas de sepsis como la meningitis (principalmente de origen meningocócico), la elevación de los niveles circulantes de TNF- α es la más alta registrada y su concentración se correlaciona con la mortalidad.²³ En lo que respecta al pronóstico dicha elevación también podría tener una gran importancia ya que su determinación tendría implicaciones diagnósticas tempranas al poder determinar una mayor rapidez en el inicio del tratamiento antibiótico y antiinflamatorio y mejorar la posibilidad de sobrevivida de estos pacientes.

Creemos que en nuestro caso el aumento de la concentración de citoquinas sin pleocitosis ni hipogluorraquia con bajos niveles de proteínas de fase aguda y niveles normales de LDH corresponden a un estadio temprano de la irritación meníngea aun sin daño significativo del SNC. Dicho síndrome serológico en un contexto como el señalado orienta claramente a un proceso infeccioso de origen meníngeo cuyo conocimiento hubiera permitido un mejor enfoque fisiopatológico y por lo tanto terapéutico del paciente hacia la patología que finalmente lo llevó al fallecimiento.

CONCLUSIÓN

La meningitis bacteriana es un cuadro de gran severidad que conlleva una importante morbimortalidad y requiere inmediato reconocimiento, diagnóstico temprano y un rápido tratamiento. Si bien en una gran proporción de individuos el diagnóstico no ofrece mayores dificultades, en algunas ocasiones llega a representar un verdadero desafío.

REFERENCIAS

- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-6.
- Cabrera CF. Líquido cefalorraquídeo y la punción lumbar en el siglo XXI. *Revista de posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2003;128:11-8.
- Losh DP. Central nervous system infections. *Clin Fam Pract*. 2004;6(1):1-17.
- van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med*. 2006;354(1):44-53.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59. Errata en: *N Engl J Med*. 2005;352(9):950.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.
- Lourtau LD. Fiebre en terapia intensiva. En: Pacin J. *Terapia intensiva*. 3ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2000. Sección II, cap. 2, p433-9.
- Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1103-8.
- Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain*. 2003;126(Pt 5):1015-25.
- McMillan DA, Lin CY, Aronin SI, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: categorization of causes and timing of death. *Clin Infect Dis*. 2001;33(7):969-75.
- Täuber MG, Kennedy SL, Tureen JH, Lowenstein DH. Experimental pneumococcal meningitis causes central nervous system pathology without inducing the 72-kd heat shock protein. *Am J Pathol*. 1992;141(1):53-60.
- Vaidya AK, Wagle NM, Merchant SM. Use of CSF C-reactive protein in differentiating bacterial and non-bacterial meningitis. *J Postgrad Med*. 1987;33(2):58-60.
- Donnan GA, Zapf P, Doyle AE, et al. CSF enzymes in lacunar and cortical stroke. *Stroke*. 1983;14(2):266-9.
- Szelényi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res Bull*. 2001;54(4):329-38.
- Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, et al. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol*. 2006;34(1):25-9.
- Glimåker M, Kraggsbjerg P, Forsgren M, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: high levels of TNF alpha indicate bacterial meningitis. *J Infect Dis*. 1993;167(4):882-9.
- Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000;118(2):503-8.

18. Slejelid R, Plytycz B. Immunity in the acute catabolic state. En: Revhaug A. Acute catabolic state. Berlin: Springer; 1996. (Update in intensive care and emergency medicine; 21).p. 79-87.
19. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. N Engl J Med. 2000;343(1):37-49.
20. Waage A, Halstensen A, Shalaby R, et al. Local production of tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, and interleukin 6 in meningococcal meningitis. Relation to the inflammatory response. J Exp Med. 1989;170(6):1859-67.
21. Møller K, Tofteng F, Qvist T, et al. Cerebral output of cytokines in patients with pneumococcal meningitis. Crit Care Med. 2005;33(5):979-83.
22. Carrol ED, Baines P. Elevated cytokines in pneumococcal meningitis: Chicken or egg? Crit Care Med. 2005;33(5):1153-4.
23. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, et al. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. Crit Care Med. 2000;28(7):2591-4.