

## Causas inusuales de meningitis crónica, reporte de 5 casos

Francisco J. Rogel-Ortiz,\* Alejandro A. Velásquez-Méndez,\*\* Laura Lidia Vázquez-Martínez\*\*\*

### Resumen

La meningitis crónica (MC) es un padecimiento frecuente con diversas etiologías, por lo cual constituye un verdadero reto diagnóstico. Entre las causas más frecuentes se cuentan: agentes infecciosos, tóxicos, inflamatorios, neoplásicos, autoinmunes y de causa desconocida.

Este tipo de trastornos demandan una batería de estudios muy amplia y costosa, a pesar de ello, no siempre es posible establecer el diagnóstico. Las biopsias cerebral y meníngea desempeñan un papel relevante para estudiar estos pacientes.

Se presentan cinco casos de MC, haciendo consideraciones con respecto del manejo diagnóstico y terapéutico.

**Palabras clave:** Meningitis crónica, carcinomatosa y linfocítica.

### Introducción

La meningitis crónica (MC) es un síndrome caracterizado por combinaciones de fiebre, cefalea, letargia, confusión, náusea, vómitos y signos meníngeos asociados con pleocitosis, con o sin hipoglucorraquia e hiperproteínorraquia, que persiste durante, por lo menos, 4 semanas.<sup>1</sup>

A pesar de los numerosos avances tecnológicos surgidos en los últimos años: tomografía computarizada, resonancia magnética, estudios inmunológicos de líquido cefalorraquídeo (LCR) sigue siendo un problema diagnóstico determinar la causa de MC.<sup>2</sup>

La MC puede ser causada por una amplia variedad de agentes etiológicos, entre los que se encuentran: infecciones por hongos, parásitos y bacterias;<sup>3-10</sup> no infecciosos que incluyen exposición a químicos,<sup>11</sup> neoplasias,<sup>12-14</sup> sarcoidosis,<sup>15</sup> vasculitis,<sup>16</sup> inflamatorios de origen autoinmune;<sup>17</sup> e incluso de causa desconocida.<sup>18</sup>

### Summary

Chronic meningitis is a frequent disease; it constitutes a real diagnostic challenge because of different etiologic possibilities, the most important being infectious, chemical, inflammatory, tumoral, autoimmune and of unknown origin.

Chronic meningitis, as a rule, needs the use of a wide and expensive battery of studies, but frequently despite all this, it is not possible to make a diagnosis. Biopsies of meninges and brain play a key role in the study of this type of patients.

We present five cases of chronic meningitis; some important considerations are made in relation to diagnosis and therapeutic management.

**Key words:** Chronic meningitis, carcinomatous, lymphocytic.

La etiología de la MC varía de acuerdo con el sitio donde se realiza la investigación; en los países subdesarrollados predominan los agentes infecciosos. En un trabajo realizado en Nueva Zelanda<sup>1</sup> el 40% de 83 pacientes con MC presentaron meningitis tuberculosa.<sup>19</sup>

Se presentan cinco casos de pacientes con MC estudiados en nuestro hospital y se hacen algunas consideraciones respecto a los manejos diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

### Material y métodos

El trabajo comprende cinco pacientes portadores de MC, atendidos en el Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines del IMSS en Veracruz, Ver.

El protocolo de estudio incluyó: historia clínica completa, exámenes de laboratorio: BHC, química sanguí-

\* Neurólogo, Servicio de Neurología CMN Adolfo Ruiz Cortines, IMSS. Veracruz, Ver.

\*\* Neuropatólogo, Servicio de Anatomía Patológica, CMN Adolfo Ruiz Cortines, IMSS. Veracruz, Ver.

\*\*\* Residente de 4º. año de Medicina Interna, CMN Adolfo Ruiz Cortines, IMSS. Veracruz, Ver.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Francisco J. Rogel Ortiz, Av. 16 de septiembre # 1636, Entre Iturbide y Mina, Col. Flores Magón CP 91700 Veracruz, Ver.

nea, examen general de orina, pruebas de función hepática, velocidad de sedimentación globular, electroforesis de proteínas séricas; perfil inmunológico IgG, IgM, IgA séricas, células LE, anticuerpos antinucleares, VDRL; marcadores biológicos de actividad tumoral: antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína. Determinación de VIH. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) examen citológico y citoquímico, tinción de BAAR, de Gram, tinta china, cultivos en agar-sangre, Sabouraud y Lowenstein Jensen, anticuerpos anticisticercos y reacción en cadena de la polimerasa contra antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*.

A todos los pacientes se les realizó tomografía computarizada (TC) de cráneo simple y contrastada en por lo menos una ocasión; a 2 de ellos se les realizó también resonancia magnética nuclear encefálica.

En quienes no fue posible establecer un diagnóstico con el protocolo previo, se les practicó biopsia cerebral y meníngea.

Los pacientes fueron estudiados a partir de 1987 y el tiempo de seguimiento varió desde 3 meses hasta 2 años, con una media de 8.2 meses.

## Resultados

El estudio incluye 5 pacientes, 3 hombres y 2 mujeres, atendidos en el Servicio de Neurología del Centro Médico Adolfo Ruiz Cortines del IMSS, entre febrero de 1987 y febrero de 2001, con edades entre 30 y 58 años, con una media de 40 años.

Una paciente tuvo un cuadro de sífilis primaria 12 años antes de presentar el cuadro de meningitis y recibió tratamiento completo. El resto de los pacientes no tuvo antecedentes que se consideraran relevantes.

El tiempo de evolución del cuadro antes del ingreso al hospital varió entre 4 y 9 semanas y las manifestaciones clínicas predominantes fueron cefalea y vómitos (en todos los casos), seguidos de crisis convulsivas (en 2 de 5 pacientes).

En el examen físico 4 de 5 pacientes tuvieron signos meníngeos; la paciente número 3 nunca tuvo signos de irritación meníngea, a pesar de tener datos persistentes de inflamación, en el LCR. En esta paciente el diagnóstico de meningitis se estableció por la presencia de papilitis en el examen físico. El cuadro I muestra las manifestaciones clínicas y los datos completos del examen físico. Un dato importante a señalar es que ninguno de los pacientes tuvo fiebre durante la evolución de su padecimiento.

Debido a la dificultad diagnóstica, en todos los pacientes fue necesario realizar exámenes repetidos de LCR (rango de 3 a 12 muestras analizadas). El LCR mostró pleocitosis en todos los casos, con rangos de celularidad desde 19 hasta 267 células/mm<sup>3</sup> y en todos

ellos hubo siempre un predominio neto de mononucleares. En 4 de los 5 casos se documentó aumento de proteínas en el LCR que llegó incluso a 1,000 mg/dL en uno de ellos. Tres de los casos mostraron hipoglucorraquia muy discreta (casos 2,3,5).

A los 5 pacientes se les realizó examen citológico en LCR desde una hasta cinco ocasiones, y en todas ellas el resultado fue negativo.

A todos los pacientes se les realizó TC de cráneo simple y contrastada en por lo menos una ocasión y a tres de ellos más de una vez. El estudio fue normal en 3 de los casos pero mostró un infarto en la paciente 3, y en el paciente 5 se encontró en la 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> TC una lesión infiltrativa multifocal, sugerente de proceso neoplásico (Figura 1). A este paciente se le practicó también una resonancia magnética (RM) espinal que mostró una lesión medular de T4 a T6 compatible con proceso infiltrativo o mielítico.

En la paciente número 1 fue necesario llegar hasta la biopsia para poder establecer el diagnóstico. El caso 3 rechazó la biopsia y el diagnóstico se hizo con base en los datos clínicos y la respuesta favorable a los esteroides. En los casos 2 y 4 el diagnóstico definitivo se estableció mediante estudio necrópsico y en ninguno de los dos se sospechó clínicamente dicho diagnóstico. Las figuras 2, 3 y 4 muestran los hallazgos histopatológicos relevantes. En el caso 5 no fue posible establecer un diagnóstico, pese a haberse realizado todo el protocolo de estudio, incluyendo biopsia cerebral y meníngea. Desafortunadamente el paciente falleció y no se autorizó estudio *post mortem*.

Los dos pacientes con meningitis linfocítica crónica (MLC) fueron tratados de manera exclusiva con dosis altas de esteroides (prednisona 50 a 75 mg/día) por tiempo prolongado (promedio 8 meses) y en los 2 se obtuvo remisión total del cuadro clínico y de las alteraciones del LCR. El seguimiento de estos dos pacientes fue de 1 y 2 años respectivamente (casos 1 y 3).

## Discusión

Cuando el clínico se encuentra frente a un caso de MC, tiene ante sí un verdadero reto diagnóstico que exige la realización de un protocolo de estudio que incluye numerosos exámenes, algunos muy costosos y que frecuentemente no dan resultados satisfactorios en cuanto al diagnóstico de certeza.<sup>1,2,19</sup> Esto se debe a la amplia gama de posibilidades etiológicas, entre las que se encuentran agentes infecciosos, neoplásicos, inflamatorios, etc.<sup>14,6,12-14,19</sup> En nuestro trabajo tuvimos la misma experiencia, ya que en los 5 pacientes fue necesario realizar el protocolo de estudio completo, e incluso llegar a la biopsia o la necropsia para poder establecer un diagnóstico, a

Cuadro I. Características clínicas en pacientes con meningitis crónica

Paciente /Edad	Antecedentes	Cuadro clínico	Examen físico	Líquido cefalorraquídeo	TAC/RNM	Diagnóstico evolución
1. EFJ Fem. 32 años	Sífilis 12 años antes Tto. completo	6 semanas: cefalea vómitos	Signos meníngeos	6P.L. Ce. 108 (70% mononucleares) Gluc. 102 Prot. 600 Bact. Negativo, Papan. Negativo	TC normal	Biopsia: Meningitis linfocítica  prednisona: Curación  Seguimiento: 2 años
2. JLCV Masc. 37 años	TCE 6 meses antes	4 semanas: cefalea, vómitos, crisis convulsivas	Signos meníngeos	6 P.L. Cel. 138 (100 % mononucleares) Gluc. 27 Prot. 1000 Bact. Negativo Papan. Negativo	TC normal (2 ocasiones)	Autopsia: Gliomatosis meníngea  Evolución total: 2 meses
3. ICHG Fem. 44 años	Ninguno	6 semanas: Hemiparesia derecha, disfasia, visión borrosa	Papilitis bilateral	9 P.L. Cel. 267 (95% mononucleares) Gluc.34 Prot. 132 Bact. Negativo Papan. Negativo	TC y RM Infarto capsular lenticular izquierdo	Meningitis linfocítica crónica, con infarto cerebral, prob. secundario a vasculitis Tto: Esteroides. Resolución total. Seguimiento 10 meses
4. RGC Fem. 30 años	Ninguno	7 semanas cefalea vómitos, malestar general, crisis convulsivas	Somnolencia signos meníngeos, parálisis III izquierdo y VII derecho, hiperreflexia	3 LCR Cel. 19 Gluc.83 Prot. 36	TC (2) Normales  Angiografía cerebral normal	Autopsia: Meningitis carcinomatosa. Primario: Estómago Evolución total: 2 y medio meses
5. QGR Masc. 58 años	Tabaquismo leve	9 semanas cefalea vómitos, paraparesia, confusión, parálisis de nervios craneales	Signos meníngeos, paraplejía, confusión, VI bilateral VII izquierdo	12 P.L. Cel. 400 (98% mononucleares) Gluc. 49 Prot. 52 Bact. Negativo Papan. Negativo	1º TC normal 3º TC lesiones parenquimatosas infiltrativas RM lesión medular T4-T6 infiltrativa	Biopsia cerebral meníngea: negativa Seguimiento: 6 meses, defunción No se obtuvo necropsia

pesar de ello, en uno de los pacientes no fue posible establecerlo ni aun con la biopsia.

La etiología de la MC varía de acuerdo al lugar donde se realiza la investigación, y probablemente también según el momento de la misma, ya que el desarrollo científico-tecnológico posibilita la realización de diagnósticos que antes podrían ser ignorados, como es el caso de MC asociada con la enfermedad de Lyme.<sup>9</sup>

En nuestro trabajo encontramos dos casos de meningitis neoplásica y dos casos de meningitis linfocítica crónica (MLC); en el quinto caso no fue posible establecer un diagnóstico de certeza.

La infiltración neoplásica del espacio subaracnoideo (ESA) es una causa frecuente de MC.<sup>1,2,19</sup> Mediante autopsia se ha encontrado meningitis neoplásica en alrededor de 8% de pacientes con cáncer sistémico.<sup>20</sup> Los tumores que se diseminan más frecuentemente al ESA son carcinoma mamario, carcinoma pulmonar y melanoma.<sup>12</sup> La supervivencia promedio de estos pacientes, sin tratamiento es de 4-8 semanas, y puede aumentar hasta 6 meses con tratamiento quimioterápico y/o radio-terápico agresivo. El diagnóstico de este tipo de meningitis puede resultar muy difícil, pero se debe tener siempre presente. El examen citológico del LCR es muy útil y



Figura 1. Tomografía de cráneo simple (a) y contrastada (b) del paciente 5. Se observa un proceso infiltrativo heterogéneo, que compromete núcleo caudado izquierdo, ganglios basales y a la capsula interna del lado derecho, con captación intensa del contraste. Sugiere proceso neoplásico.

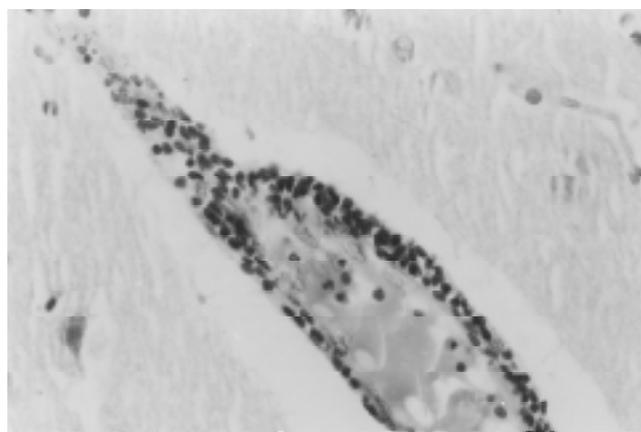


Figura 2. Micrografía de tejido nervioso cortical, del paciente 1, se observa vaso sanguíneo subpial con infiltrado linfocitario perivascular, que ocupa parcialmente el espacio de Virchow Robin; Meningitis linfocítica. HE 400 X.

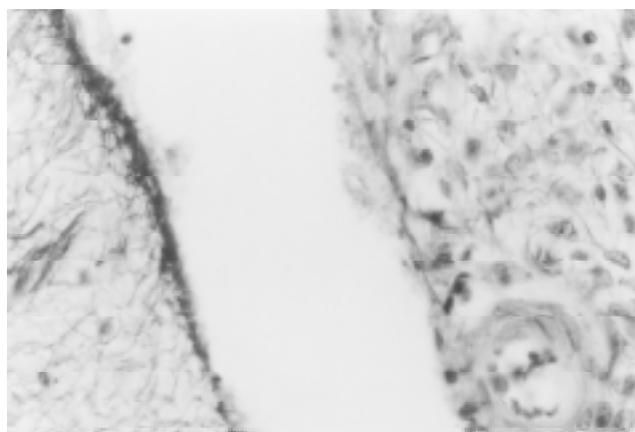


Figura 3.- Leptomeninges en relación con tallo cerebral y superficie ventral del cerebro, muestran elementos neoplásicos gliales, dispuestos alrededor de la emergencia del nervio craneal. Gliomatosis leptomenígea. HE 250 X.

en algunas series se reportan porcentajes de positividad del orden de 75% en una muestra de LCR, 92% en una segunda muestra y 94 en una tercera.<sup>12,14</sup> Sin embargo, otros autores señalan que hasta el 40% de los pacientes con carcinomatosis leptomenígea son citológicamente negativos.<sup>21</sup> En nuestro trabajo todos tuvieron examen citológico negativo para células neoplásicas. Esta situación ha motivado la búsqueda de otras herramientas diagnósticas. Chamberlain<sup>22</sup> evaluó la utilidad de marcadores bioquímicos (subfracciones de IgG oligoclonal, índice de IgG, antígeno carcinoembrionario, beta-glucuronidasa, beta-2-microglobulina e isoenzimas de lacto-deshidrogenasa) en 18 pacientes con carcinomatosis

menígea comprobada, pero que tuvieron citología negativa en LCR y encontró que sólo en 4 pacientes 22% los marcadores biológicos corroboraron el diagnóstico de meningitis carcinomatosa.

Por su parte Stockhammer y cols.<sup>23</sup> en un estudio de 182 pacientes, evaluaron la utilidad de la medición del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en LCR de pacientes con meningitis carcinomatosa, comparado contra pacientes con enfermedad neurológica infecciosa o no neoplásica. Encontraron que todos los pacientes con carcinomatosis menígea tuvieron concentraciones elevadas de FCVE en LCR; en contraste, todos los pacientes con enfermedad neurológica no neoplásica

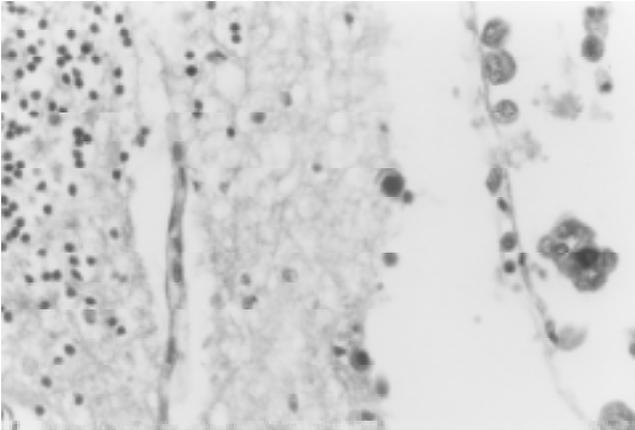


Figura 4.-Espacio aracnoideo en la profundidad de un surco cerebeloso del paciente 4, se observa carcinomatosis meníngea. HE 250 X.

tuvieron concentraciones de FCVE por debajo de lo normal, salvo en casos de meningitis bacteriana, en los cuales se detectó una elevación de FCVE menor que en los casos de meningitis carcinomatosa (menos de 22.8, contra 82.3, respectivamente). Los autores concluyen que la determinación del FCVE puede ser un marcador biológico útil en casos de meningitis carcinomatosa.

En los 2 pacientes con MLC no fue posible aislar ningún microorganismo, ni demostrar la presencia de células neoplásicas y tampoco se logró encontrar algún agente infeccioso mediante pruebas inmunológicas de LCR (IgG anticistercero, Ac antitoxoplasma, PCR contra antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*) y en una de ellas, la biopsia meníngea mostró únicamente infiltrado inflamatorio perivascular a expensas de linfocitos, sin gérmenes, ni células neoplásicas (Figura 2). Las 2 pacientes respondieron de manera dramática al tratamiento con esteroides a dosis altas y, a largo plazo, se logró la desaparición total de las manifestaciones inflamatorias en LCR; ambas persisten asintomáticas después de la suspensión de esteroides. No tenemos una explicación clara para este complejo sintomático de MLC estéril y con excelente respuesta a los esteroides. Algunos autores<sup>2,17,19</sup> han reportado casos similares de MLC con respuesta favorable a los esteroides y proponen un posible origen autoinmune, aunque no hay suficiente evidencia al momento para probar esta hipótesis.

Finalmente, creemos conveniente subrayar que la biopsia cerebral y meníngea desempeñan un papel diagnóstico importante en los pacientes con MC, y es un procedimiento que deberá considerarse en todo paciente con un proceso meningítico persistente, en el cual el protocolo de estudio descrito no permita establecer un diagnóstico; sobre todo, es importante realizar la biopsia antes de iniciar un tratamiento, por ejemplo, con esteroides porque puede modificar el cuadro histopatológico.

## Referencias

1. **Swartz MN.** Chronic meningitis-many causes to consider, *N Engl J Med* 1987;317:957-959.
2. **Cheng TM, O'Neil BP, Scheithauer BW, et al.** Chronic meningitis; the role of meningeal of cortical biopsy. *Neurosurgery* 1994;34:590-595.
3. **Rogel-Ortiz F, Vera PM.** Meningitis cisticercosa. *Gac Med Mex* 1990;133:301-305.
4. **Mateos GH, Zenteno AG.** Neurocisticercosis. Análisis de mil casos consecutivos. *Neurol, Neurocir Psiquiat (Mex)* 1987;27:53-55.
5. **Sotelo J, Guerrero V, Rubio F.** Neurocysticercosis. A new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Arch Intern Med* 1985;145:442-445.
6. **Salaki J, Louña D, CHmel H.** Fungal arid yeast infections of the central nervous system. A clinical review. *Medicine* 1984;83:108-132.
7. **Paz-Sendin L, Gonzalez-Torres R, Gámez-Morales L, et al.** Meningoencefalitis eosinofílica crónica por *Candida* Guillermondi *Rev Ecuat Neurol* 2000;9:27-29.
8. **Luzi P, Leoncini L, Valassina M, et al.** Chronic progressive leptomeningitis associated with measles virus. *Lancet* 1997;350:338-339.
9. **Halperin J.** Neuroborreliosis. *Am J Med* 98(4A)1995:S52-56.
10. **Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, et al.** Tuberculous meningitis. *J. Neurol, Neurosurg Psychiat* 2000;68:289-299.
11. **Peacock JE, McGinis MR, Cohen MS.** Persistent neutrophilic meningitis. Report of four cases and review of the literature. *Medicine* 1984;63:379-395.
12. **Balm M, Hammack J.** Leptomeningeal carcinomatosis. Presenting features and prognostic factors. *Arch Neurol* 1996; 53:626-632.
13. **Guarino M, Stracciari A, Cirignota F, et al.** Neoplastic meningitis presenting with ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Miller-Fisher Syndrome) *Arch Neurol* 1995;52:443-444.
14. **Wasserstrom WR, Glass P, Posner JB.** Diagnosis and treatment of Leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer* 1982;49:759-772.
15. **Mayer SA, Yim GK, Onesti ST, et al.** Biopsy-proven isolated sarcoid meningitis. Case report. *J Neurosurg* 1993;78:994-996.
16. **Jinah HA, Dixon A, Brat DJ, et al.** Chronic meningitis with cranial neuropathies in Wegener Granulomatosis. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40:573-577.
17. **Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW.** Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis (NAIM): A reversible form of encephalopathy. *Neurology* 53:1579-1581;1999.
18. **Masson C, Henin D, Hauw JJ, et al.** Cranial pachymeningitis of unknown origin: A study of seven cases. *Neurology* 1993;43:1329-1334.
19. **Anderson NE, Wiloughby EW.** Chronic meningitis without predisposing illness; a review of 83 cases, *Q. J. Med.* 1987;63:283-295.
20. **Olson ME, Chemik NL, Posner JB.** Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. *Arch Neurol* 1974;30:122-137.
21. **Glass JP, Melamed M, Chemik NL.** Malignant cells in the cerebrospinal fluid (CSF): The meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979;29:1369-1375.
22. **Chamberlain M.** Cytologically negative carcinomatous meningitis; usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998;50:1173-1175.
23. **Stockhammer G, PoeWe W, Burgstaller S, et al.** Vascular endothelial growth factor in CSF; a biological marker for carcinomatous meningitis. *Neurology* 2000;54:1670-1676.