

Un caso de osteomielitis tuberculosa de clivus

A rare case of tuberculous clivus osteomyelitis

Angel Gómez-Camello, María José Cruz Huertas

RESUMEN

Se presenta un caso de infección tuberculosa con osteomielitis de clivus con afectación de tejidos vecinos y debut como cefalea refractaria sin clínica pulmonar. La osteomielitis tuberculosa de clivus es una entidad descrita en la literatura de forma excepcional y más propia de áreas con alta prevalencia de tuberculosis. Este caso debutó con clínica neurológica poco específica y se llegó al diagnóstico por el resultado del estudio microbiológico de nódulos pulmonares coexistentes sin clínica pulmonar asociada.

PALABRAS CLAVES. Tuberculosis, Fosa Craneal Posterior, Osteomielitis, Sistema Nervioso Central (SNC), Linezolid, Meningitis, Micobacterias, Oxazolidona (DeCS).

(Angel Gómez-Camello, María José Cruz Huertas. Un caso de osteomielitis tuberculosa de clivus. Acta Neurol Colomb 2012;28:218-222).

SUMMARY

We report a case of tuberculous infection of exceptional location: clivus with involvement of surrounding tissues and refractory headache without pulmonary clinic. Tuberculous osteomyelitis of the clivus is a rare entity described in areas with highest tuberculosis prevalence. This case debuts with unspecific neurological symptoms and was diagnosed by the results of microbiological study of coexisting pulmonary nodules, without associated pulmonary clinic.

KEY WORDS: Tuberculosis; Fossa Posterior Cranial, Tuberculous Osteomyelitis, Central Nervous System Infection (MeSH).

(Angel Gómez-Camello, María José Cruz Huertas. A rare case of tuberculous clivus osteomyelitis. Acta Neurol Colomb 2011;28:218-222).

INTRODUCCIÓN

La infección tuberculosa del sistema nervioso central o de tejidos vecinos supone una grave situación, que puede entrañar una dificultad diagnóstica importante y retrasar el tratamiento. Se presenta una infección tuberculosa de la base de cráneo de localización excepcional (osteomielitis de clivus con meningitis y afectación de VI par por vecindad),

asociada a nódulos pulmonares abscedados. La administración empírica de una oxazolidona (linezolid) a la espera de resultados microbiológicos, junto a otro antibiótico de amplio espectro (meropenem) llevó a una mejoría rápida y evidente del cuadro clínico (achacada únicamente al linezolid). Las referencias al tratamiento con linezolid y su respuesta en la infección tuberculosa del sistema nervioso central también son escasas.

Recibido: 24/05/12. Revisado: 29/07/12. Aceptado: 28/08/12.

Angel Gómez-Camello, María José Cruz Huertas. Servicio de Neurología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Correspondencia: agomezcn@gmail.com

Presentación de caso

Varón de 42 años con antecedentes de fumador, dislipemia y arteriopatía isquémica de miembro inferior derecho. Ingresó al servicio de neurología por cefalea hemicraneal derecha de nuevo inicio, de localización frontotemporal, con 10 días de evolución y refractaria a los analgésicos simples, los antiinflamatorios no esteroideos y los opiáceos. La cefalea se instauró de forma progresiva, pulsátil y se acompañó de náuseas, tornándose incapacitante, de curso diario e intensidad severa de varias horas de duración; aumentaba con los esfuerzos y la maniobra de Valsalva e interrumpía el sueño. Afebril, tensión arterial 147/89 mmHg, piel y mucosas normales, auscultación cardiorespiratoria y cervical normales, abdomen normal, pulsos periféricos con disminución de pulso pedio derecho respecto al izquierdo. Arteria temporal derecha engrosada. Sin signos meníngeos. Consciente, orientado, sensación de dolor importante. Pares craneales, fuerza, reflejos osteotendinosos, sensibilidad, cerebelo, estación y marcha normales; los reflejos cutáneo-plantares fueron flexores. Fondo de ojo normal. En la segunda semana del ingreso apareció paresia del VI par derecho. El paciente acudió a urgencias en varias ocasiones. Durante las dos primeras semanas del ingreso hospitalario, la cefalea se incrementó y requirió morfina parenteral.

El hemograma al inicio mostró una leucocitosis moderada con neutrofilia; la bioquímica de rutina y la coagulación fueron normales. La proteína C reactiva (PCR) al inicio: 6.02 mg/dl. Tomografía axial computarizada (TAC) craneal urgente normal. Punción lumbar urgente: presión de líquido cefalorraquídeo (LCR), 13 cm de agua. Proteínas: 29,4 mg/dl; glucosa 69 mg/dl; 11 leucocitos mononucleares /mm cúbico; tinción de Gram negativa. Resonancia magnética (RM) craneal: lesión ósea de aspecto expansivo que infiltra senos cavernosos, localizada en el clivus y en el dorso de la silla turca (Figura 1).

Tras observar esta lesión de aspecto expansivo e infiltrativo en clivus en la RM realizada el segundo día del ingreso y teniendo en cuenta la pleocitosis de LCR y las alteraciones en el hemograma y la PCR elevada, se plantearon en el diagnóstico diferencial causas infecciosas, neoplásicas o granulomatosas/autoinmunes, por lo que se solicitaron las pruebas complementarias como: enzima convertidora de angiotensina, proteinograma, inmunoglobulinas, marcadores tumorales, anticuerpos antinucleares en sangre todos normales o negativos. Serologías en sangre IgM de Herpes, Virus de Epstein-Barr, citomegalovirus negativas. Serología del virus de la inmunodeficiencia humana, brucela, lúes, coxiela, yersinia, toxoplasma, aspergillus y candida en sangre y LCR negativas. Virus neurotrofos en LCR nega-

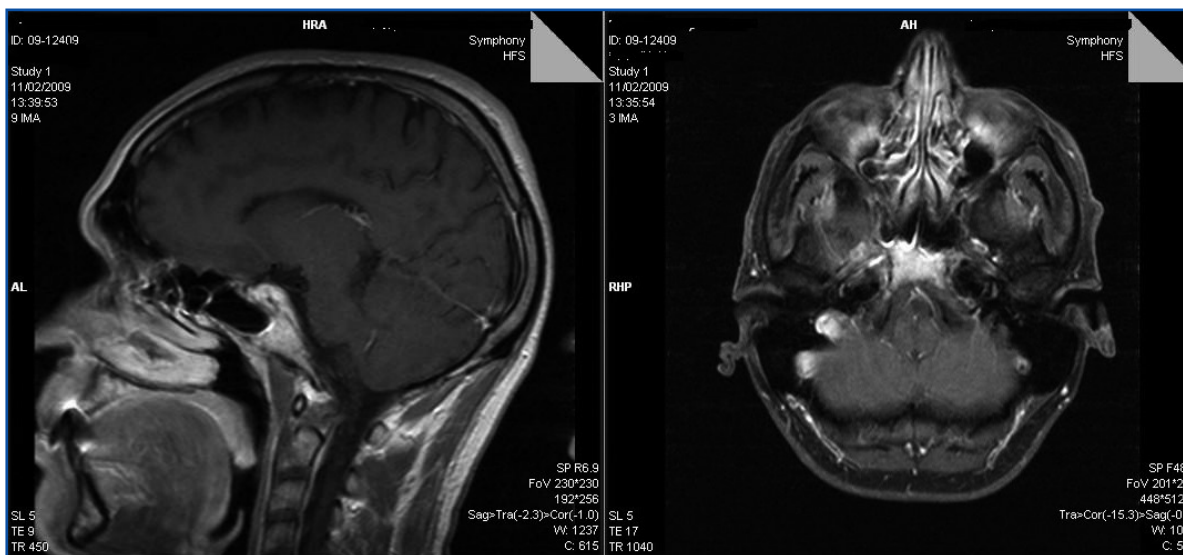


FIGURA 1.

RM CRANEAL SAGITAL Y AXIAL POTENCIADA EN T1 CON CONTRASTE, LA LESIÓN ÓSEA DE ASPECTO EXPANSIVO CON EXTENSIÓN A PARTES BLANDAS E INFILTRACIÓN DE SENOS CAVERNOSOS, LOCALIZADA EN CLIVUS Y DORSO DE LA SILLA TURCA CON CAPTACIÓN DE CONTRASTE.

tivos. Serología de borrelia en sangre positiva, en LCR negativa. Tinciones para micobacterias y hongos negativas en LCR. Reacción de la cadena de la polimerasa de micobacterias en LCR negativa. Cultivos LCR para bacterias aerobias, anaerobias y micobacterias negativos. Citología de LCR: linfocitosis moderada.

Prueba de Mantoux negativa (sin antecedentes de inmunodeficiencia ni tratamientos inmunosupresores previos). Ecocardiograma normal. Estudio oftalmológico normal. Radiografía de tórax: dos nódulos en lóbulo superior derecho (LSD). TAC de tórax: se observaron dos nódulos en segmento anterior del LSD de 2,4 x 2,5 cm y de 3 x 3,4 cm, bien delimitados. Ante estos hallazgos en el tórax se realizó (dirigida por una segunda TAC) punción-aspiración de uno de los nódulos pulmonares, que en este segundo TAC mostraron cavitación, extrayéndose muestras para microbiología para tinción de Gram y Ziehl-Neelsen y cultivos bacterianos aerobios, anaerobios, micobacterias y hongos, también se obtuvo muestra para anatomía patológica. De la punción-aspiración de los nódulos pulmonares se obtuvo material de aspecto achocolatado, la anatomía patológica mostró material purulento sin observarse microorganismos en las tinciones realizadas en microbiología ni en las de anatomía patológica. Durante la segunda semana del ingreso aumentó la presión de LCR a 30 cm de agua comprobada en una segunda punción lumbar que seguía mostrando pleocitosis mononuclear leve con normalidad de glucosa y proteínas.

La presencia de abscesos pulmonares aunque con negatividad de las pruebas diagnósticas microbiológicas (a la espera de los resultados de los cultivos), con una PCR elevada, hizo sospechar la etiología infecciosa de la afectación neurológica del enfermo por lo que se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro empírico para cubrir tanto bacterias Gram positivos como negativos y tanto aerobias como anaerobias que pudieran ser responsables de los abscesos y de la lesión craneal, sin pensarse en ese momento etiología tuberculosa. Estos antibióticos se administraron vía intravenosa durante los primeros 10 días a las siguientes dosis: linezolid 600 mg cada 12 horas y meropenem 1 gr cada 8 horas; posteriormente ante la mejoría evidente de la cefalea y a la espera de resultados de los cultivos del material pulmonar, se continuó con linezolid

oral a dosis de 600 mg cada 12 horas y meropenem intravenoso. Simultáneamente con la mejoría clínica, el hemograma y la PCR (tras 15 días de tratamiento) se normalizaron, la bioquímica mostró elevación moderada de transaminasas achacada al tratamiento con linezolid.

Los cultivos para anaerobios, aerobios y hongos del material pulmonar fueron negativos. Se obtuvo positividad en el cultivo para *Mycobacterium Tuberculosis* unos 20 días después de la toma de la muestra pulmonar. El diagnóstico final fue osteomielitis tuberculosa de clivus asociada a infección pulmonar con meningitis por descubrirse el crecimiento de *Mycobacterium Tuberculosis* en el cultivo del material extraído de uno de los abscesos pulmonares se cambió a tratamiento antituberculoso oral polifarmacológico considerado de primera línea (isoniazida, rifampicina, pirazinamida) durante 18 meses. Aproximadamente al cabo de los tres primeros meses desapareció totalmente la paresia del VI par derecho. Los controles de RM craneal también mostraron progresiva mejoría (Figura 2).

DISCUSIÓN

La osteomielitis tuberculosa de clivus (en este caso con afectación de tejidos vecinos), es una localización descrita en la literatura en escasas publicaciones y más propia de áreas con alta incidencia y prevalencia de tuberculosis (1,4). En este caso se inició con clínica neurológica y LCR poco específicos (cefalea sin otros síntomas durante semanas y leve pleocitosis linfocítica) asociada a nódulos pulmonares. Aunque los hallazgos de la RM craneal con cambio de señal y captación de contraste en el clivus (Figura 1) plantearan el diagnóstico diferencial tanto de causas inflamatorias como neoplásicas, la aparición de nódulos pulmonares abscedados hicieron que se sospechara causa infecciosa por lo que se procedió a instaurar tratamiento de amplio espectro intravenoso con linezolid y meropenem. La negatividad de las tinciones microbiológicas del LCR y del material pulmonar, de la reacción de la cadena de la polimerasa para micobacterias en LCR y del resto de pruebas microbiológicas y serológicas (excepto la serología de *Borrelia sp* en sangre a títulos bajos con serología negativa en LCR), hizo depender el diagnóstico de los cultivos del material extraído de los nódulos pulmonares. La leve a moderada

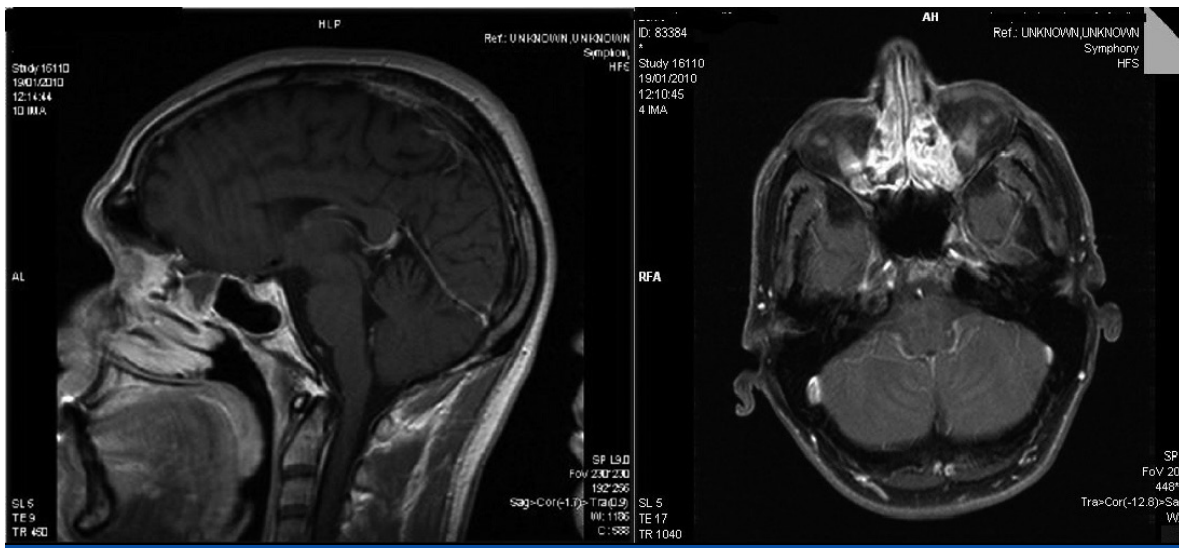


FIGURA 2.

RM CRANEAL SAGITAL Y AXIAL POTENCIADA EN T1 CON CONTRASTE, APROXIMADAMENTE UN AÑO DESPUÉS TRAS COMPLETAR TRATAMIENTO, EN LA QUE SE OBSERVA AUSENCIA DE CAPTACIÓN EN CLIVUS Y DORSO DE LA SILLA TURCA Y LA DESAPARICIÓN DE LA LESIÓN EXPANSIVA.

pleocitosis y el aumento de presión en LCR sin otros cambios y la negatividad microbiológica, se explica por la existencia de una meningitis por vecindad.

El linezolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas, existen presentaciones oral e intravenosa, activo frente a la mayoría de las bacterias Gram positivas pero que ha demostrado además frenar el rápido crecimiento de las micobacterias atípicas (5) y de cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, incluso resistentes a isoniazida y rifampicina (6). Se considera una opción para el tratamiento de la tuberculosis ante la necesidad de nuevos regímenes terapéuticos (7) y es el tratamiento de segunda línea de la tuberculosis tras el fracaso por resistencia de los fármacos de primera línea (8). En general consigue concentraciones en el LCR en pacientes con las meninges no inflamadas del 70% de la concentración plasmática (9,10), por lo que resulta interesante como opción terapéutica de rápida acción en infecciones del sistema nervioso central de gérmenes sensibles. Por posibles efectos adversos se deben monitorizar plaquetas, función renal y hepática y tener en cuenta la posibilidad de aparición de exantema (11). Otros derivados con mejor perfil de seguridad se encuentran en desarrollo (12). Las referencias al tratamiento con este fármaco y su respuesta en la afectación tuberculosa del sistema nervioso central también son escasas (13).

El paciente experimentó una mejoría rápida y evidente con este tratamiento iniciado de forma intravenoso, achacable a la sensibilidad de las micobacterias al linezolid (5,6). Aunque en este caso se utilizó como tratamiento empírico administrado ante la presencia del cuadro neurológico asociado a nódulos pulmonares abscedados con contenido purulento, se puede considerar la hipótesis de que es una alternativa razonable a tener en cuenta ante la sospecha de afectación tuberculosa grave del sistema nervioso central o mala evolución con los fármacos de primera línea.

REFERENCIAS

1. INDIRA DEVI B, TYAGI AK, BHAT DI, SANTOSH V. Tuberculous osteitis of clivus. *Neurol India*. 2003; 51: 69-70.
2. SELVAPANDIAN S, CHANDY MJ. Tuberculous Granuloma of clivus. *Br J Neurosurg*. 1993; 7:581-2
3. MANCUSI G, MARCS B, CZERNY C, THALAMER F, THURHER D, RIEDL M, ET AL. Tubercular osteomyelitis of the clivus and the nasopharynx. *HNO*. 2005; 53: 1081-4.
4. AMEH EA, AGADA FO, ABUBAKAR A, AIKHIONBARE HA, NMADU PT. Tuberculous osteitis of the cranium: a case report. *West Afr J Med*. 1999; 18:220-2.

-
5. WALLACE RJ, BROWN-ELLIOT BA, WARD SC, CRIST CJ, MAN LB, WILSON RW. Activities of Linezolid against rapidly growing Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:764-7.
 6. RODRÍGUEZ JC, RUIZ M, LÓPEZ M, ROYO M. In vitro activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against Mycobacterium tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 20:464-7.
 7. GINSBERG AM. Drugs in Development for Tuberculosis. *Drugs.* 2010; 70: 2201-14.
 8. SASSE J, TEICHMANN D. Disseminated multiorgan MDR-TB resistant to virtually all first-line drugs. *Eur Respir Res.* 2009; 18:291-4.
 9. GARCÍA-VÁZQUEZ E, GÓMEZ J. Tratamiento de las infecciones relacionadas con procedimientos neuroquirúrgicos. *Rev Esp Quimioterap.* 2007; 20:36-43.
 10. MYRIANTHEFS P, MARKANTONIS, S., VLACHOS, K. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006; 50: 3971-6.
 11. NTZIORA F, FALAGAS ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacoter.* 2007; 41: 296-308.
 12. ALFFENAAR JW, VAN DER LAAN T, SIMONS S, VAN DER WERF TS, VAN DE KASTEELE PJ, DE NEELING H, VAN SOOLINGEN D. Susceptibility of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:1287-9.
 13. RUPPRECHT TA, PFISTER HW. Clinical experience with linezolid for the treatment of central nervous system infections. *Eur J Neurol.* 2005; 12:536-42.