# Meningitis bacteriana por *Streptococo* del grupo D como manifestación paraneoplásica de un linfoma de Burkitt. A propósito de un caso

María Castillo**, Laura Granella***, Arturo Franco Montagne*, Verónica Cárdenas*, Karla Pumar*,Vanessa Pulgar*

*Pediatra- Puericultor, Residente de 2do año Posgrado Neurología Pediátrica Hospital "Dr. Jorge Lizarraga". **Pediatra-Puericultor, adjunto servicio de Infectología Pediátrica Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizarraga". **Neurólogo Pediatra Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizarraga". Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Hospital de Niños "Dr. Jorge Lizarraga", Servicio de Neurología Pediátrica, Valencia, Estado Carabobo 2014.

Trabajo ganador del Premio Mejor Caso Clínico

XI Congreso Nacional de Infectología "Dra. Olga Castillo de Febres"

30 Aniversario de la Sociedad Venezolana de Infectología

XXV Jornadas Carabobeñas de Infectología

Octubre 2014

## RESUMEN

**Introducción:** La meningitis es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, asociado a una evidencia clínica de una disfunción neurológica, que suele afectar al cerebro y a estructuras próximas al mismo como las meninges debido a múltiples agentes etiológicos en los que predominan los agentes infecciosos. Un 80 % ocurre en la infancia, especialmente en niños menores de 10 años, en la edad pediátrica representa un problema serio de salud pública, tanto por la gravedad de la enfermedad, que incluso puede llevar a la muerte del paciente como por sus secuelas. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, vómitos y rigidez de nuca, letargia, irritabilidad, anorexia y fotofobia. Con menos frecuencia se pueden presentar convulsiones, abombamiento de la fontanela y coma, siendo estos últimos síntomas tardíos en el curso de la enfermedad. **Caso Clínico:** Preescolar masculino de 2 años, quien presenta clínica de fiebre de difícil manejo, cefalea y decaimiento, valorado por facultativo con primer hallazgo de otitis media aguda izquierda, para lo cual recibe tratamiento con amoxacilina + ácido clavulánico, con persistencia de síntomas, asociándose a las 48 horas vómitos en 3 oportunidades de contenido alimentario, mialgias, artralgias generalizadas y marcada somnolencia; por lo que acude a nuestro centro se hospitaliza planteando diagnóstico de infección del sistema nervioso central; siguiendo protocolo de estudio, evidenciando citoquímico con pandy positivo, hipoglucorraquia marcada por lo que se inicia cobertura antimicrobiana endovenosa; recibiéndose posteriormente cultivo de LCR con crecimiento de *Estreptococo* del Grupo D, sin diferenciación entre forma enterocócica o no enterocócica. 72 horas posteriores al ingreso y tras persistir trastornos del estado de conciencia, presenta anisocoria de forma aguda, con posterior proptosis de globo ocular izquierdo, se indica realizar RMN cerebral donde se documenta la presencia de tumor en senos paranasales, que posteriormente y tras seguimiento con unidad hematoncológica se identificó como linfoma de Burkitt. **Conclusión:** Se presenta manifestación atípica de Linfoma de Burkitt con clínica esperada para meningitis; con germen infrecuente para grupo etario que ante la presencia de alteraciones inusuales para este cuadro como anisocoria, proptosis ocular, somnolencia marcada infieren probable lesión de ocupación de espacio en sistema nervioso central; por lo que es mandatorio solicitar estudio de imagen para corroborar diagnostico.

**Palabras clave:** Infección del sistema nervioso central, *Estreptococo* del grupo D, neoplasia, meningitis, linfoma de Burkitt.

## SUMMARY

**Introduction:** Meningitis is an inflammation of the central nervous system associated with clinical evidence of neurological dysfunction, which often affects the brain and surrounding structures the same as the meninges due to multiple etiologic agents in which infectious agents predominate. 80 % occur in childhood, especially in children under 10 years in children is a serious public health problem, both the severity of the disease, which can even lead to death of the patient and their aftermath. The most common symptoms are fever, vomiting and stiff neck,

lethargy, irritability, anorexia and photophobia. Less often can have seizures, bulging fontanelle, and coma, the latter being delayed symptoms in the course of the disease. **Case study**: Preschool 2 male, who presented clinical unwieldy fever, headache and weakness with optional valued by first finding of acute left otitis media, for which treated with amoxicillin + clavulanic acid, with persistent symptoms, teaming up to 48 hours on 3 occasions vomiting food content, myalgia, arthralgia and generalized marked drowsiness; so go to our center is hospitalized pose diagnosis of infection of the central nervous system; following study protocol, showing positive cytochemical pandy, hypoglycorrhachia marked by what parenteral antimicrobial coverage begins; subsequently be received CSF culture with growth of *Streptococcus* Group D, no differentiation between enterococcal or non-enterococcal. 72 hours after admission and after persisting disturbances of consciousness, presents anisochoria acutely, with subsequent proptosis of left eyeball, shown performing brain MRI where the presence of tumor documented in sinuses, later, after following up with hematoncológica unit was identified as Burkitt's lymphoma. **Conclusion:** atypical manifestation of Burkitt's lymphoma with clinical meningitis expected to be presented; with uncommon to age group in the presence of unusual alterations to this picture as anisocoria, ocular proptosis, marked drowsiness infer probable space-occupying lesion in the central nervous system germ; making it mandatory to apply imaging study to confirm diagnosis.

**Key words**: Central nervous system infection, Streptococcus group D, Neoplasia, Meningitis, Burkitt lymphoma

## INTRODUCCIÓN

La meningitis es un proceso inflamatorio del sistema nervioso central, asociado a una evidencia clínica de una disfunción neurológica, que suele afectar al cerebro y a estructuras próximas al mismo como las meninges debido a múltiples agentes etiológicos en los que predominan los agentes infecciosos. Las causas más comunes de la meningitis aguda son las infecciones bacterianas y virales que ocupan en conjunto alrededor del 80 % de los casos. Otras causas identificadas incluyen las infecciones por espiroquetas, rickettsias, protozoarios, síndromes posinfecciosos o posvacunación y dentro de las causas no infecciosas los tumores y los quistes intracraneanos, antibióticos (TMP/SMX, penicilina, ciprofloxacina, HAIN), antiinflamatorios no esteroideos, azatioprina, OKT3, citocinarabinósido, carbamacepina, lupus eritematoso, cirugía del sistema nervioso central (SNC), anestesia epidural, subdural y terapia intratecal.

Dentro de las causas de meningitis infecciosa la etiología bacteriana es la más común. Los principales agentes patógenos en niños entre los 3 meses y los 5 años de edad son el *Streptococo pneumoniae* (neumococo), el *Haemophilus influenzae*tipo b (Hib) y la *Neisseria meningitidis* (meningococo), a pesar de la introducción de la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b, en los países en desarrollo, donde es frecuente que exista una cobertura incompleta, y las infecciones por este agente continúa siendo un problema de salud pública.

La frecuencia de meningitis bacteriana es variable en cada país, la Organización Mundial de la Salud y el Banco Mundial, estiman que los brotes de meningitis bacteriana afectan anualmente unos 426 000 niños menores de 5 años, resultando mortal para aproximadamente 85 000 de ellos. En Estados Unidos, se reportan cada año cerca de 6 000 nuevos casos, de los cuales aproximadamente la mitad ocurre en menores de 18 años. En Venezuela, según las estadísticas del Ministerio del Poder Popular para la Salud, en el año 2006 la meningitis causó la muerte de casi tres decenas de niños menores de 5 años, representando la 7ª causa de mortalidad en dicho grupo.

La meningitis bacteriana es una enfermedad predominantemente de pacientes en los extremos de la vida, alrededor del 70 % de los casos se presentan en menores de 5 años, con un pico en los mayores de 60 años. No tiene predominio por sexo. Afecta población de todos los niveles socioeconómicos, con predominio en los grupos de ingreso económico bajo. En algunos países de Latinoamérica el hacinamiento favorece los brotes de meningitis por meningococo.

Las manifestaciones clínicas incluyen una amplia gama de signos y síntomas de los cuales muchos son compatibles con otras entidades infecciosas y no infecciosas, no existe algún signo clínico patognomónico. Por lo anterior, la acuciosidad en la historia clínica y exploración del paciente son muy importantes para sospechar el diagnóstico. Los signos y síntomas pueden variar dependiendo de la edad del paciente, la duración de la enfermedad antes del examen clínico y la respuesta del paciente a la infección. Los síntomas más frecuentes son: fiebre, vómitos y rigidez de nuca, letargia, irritabilidad, anorexia y fotofobia. Con menos frecuencia se pueden presentar convulsiones, abombamiento de la fontanela y coma, siendo estos últimos síntomas tardíos en el curso de la enfermedad.

En pediatría se reconocen dos modalidades de presentación. La primera con un patrón silencioso que se desarrolla progresivamente en uno o varios días, puede ser precedida de una enfermedad febril y en su inicio es muy difícil tener la sospecha clínica de meningitis, no es infrecuente que las manifestaciones iniciales de mal estado general, rechazo al alimento, letargia, sean atribuidos a otro proceso infeccioso extracraneal (como otitis, faringitis o gastroenteritis). La segunda modalidad es aguda y fulminante, donde las modalidades de sepsis y meningitis se hacen evidentes en pocas horas.

Las alteraciones neurológicas focales se presentan hasta en 15 % de los pacientes, las más frecuentes son hemiparesia, cuadriparesia, defectos visuales, ataxia y parálisis de nervios craneales (en especial II, IV, VI, VII). Pueden ser resultado de lesión específica del nervio en su paso por el espacio subaracnoideo donde se encuentra exudado purulento o relacionadas con hipertensión endocraneana, colecciones intracraneanas, trombosis venosas e infartos del parénquima. Su presencia es un dato de pobre pronóstico y se relaciona frecuentemente con secuelas neurológicas permanentes.

Es de suma importancia la realización de una punción lumbar para la obtención de LCR constituye el procedimiento diagnóstico más importante en un paciente con sospecha clínica de meningitis. La muestra debe ser enviada al laboratorio para realizar estudio citoquímico, frotis con tinción de Gram, cultivo y la búsqueda de antígenos bacterianos (coaglutinación, aglutinación con látex o ELISA). El estudio citoquímico del LCR permite orientar e incluso, establecer el diagnóstico diferencial entre meningitis viral tuberculosa y bacteriana, facilitando el inicio temprano de tratamiento antimicrobiano empírico.

La tomografía axial computarizada (TAC), pueden ser útiles en la detección de lesiones localizadas. La TAC tiene una indicación cuando hay déficit neurológico focal, obnubilación prolongada, estado epiléptico o persistencia de crisis convulsivas focales, hipertensión endocraneana grave e hiperproteinorraquia persistente. En etapas iniciales de meningitis, en la TAC simple puede observarse aumento de la densidad de las cisternas basales, fisura interhemisférica y plexos coroides; con la inyección de material de contraste existe un reforzamiento leve o moderado debido a una combinación de la hipervascularidad en las leptomeninges inflamadas, presencia de exudado hemorrágico fibrinoso en el espacio subaracnoideo y la fisura interhemisférica. Los ventrículos laterales y el tercer ventrículo son pequeños en forma simétrica por el edema cerebral difuso. Hay congestión cortical e hipodensidad de la sustancia blanca. Con el medio de contraste también puede haber reforzamiento y algunas veces simular una congestión viral en las leptomeninges y en las zonas corticales como resultado de la congestión vascular meníngea y de la ruptura de la barrera hematoencefálica. Actualmente se utiliza la resonancia magnética nuclear (RMN) que tiene una mejor sensibilidad para alguna de las complicaciones descritas.

El inicio temprano de un tratamiento adecuado constituye una prioridad, ya que el retardo en el mismo incrementa el riesgo de secuelas neurológicas graves y permanentes, así como la letalidad. Ante la sospecha diagnóstica las medidas terapéuticas deben iniciarse inmediatamente y consisten en dos puntos importantes; a) el tratamiento antimicrobiano empírico que se establece de acuerdo al grupo de edad al que pertenece el paciente y b) las medidas adyuvantes necesarias para el manejo de la hipertensión intracraneana y otras complicaciones agudas.

## CASO CLÍNICO

Se presenta caso de preescolar masculino de 2 años de edad, quien presenta el 29/03/2014 clínica de tos seca, rinorrea anterior hialina, fiebre de difícil manejo, otalgia izquierda y cefalea, valorado por facultativo con primer hallazgo de otitis media aguda izquierda, para lo cual recibe tratamiento con amoxacilina + ácido clavulánico (90 mg/kg/día), con persistencia de síntomas, se asocian vómitos en 3 oportunidades de contenido alimentario, mialgias, artralgias generalizadas y marcada somnolencia; por lo que acude a nuestro centro el 07/04/2014, se hospitaliza planteando diagnóstico de infección del sistema nervioso central; siguiendo protocolo de estudio, se realiza punción lumbar obteniendo citoquímico de líquido cefalorraquídeo que reporta Leucocitosis: 8-10 células xc , 79 % PMN y 21 % Linfocitos, Hematíes: incontables, Hipoglucorraquia: 32 mg/dL y Proteínorraquia: 112 mg/dL con Pandy: positivo (+++) Cloruro: 33, por lo que se inicia cobertura antimicrobiana endovenosa; recibiéndose posteriormente cultivo de LCR con crecimiento de Estreptococo del Grupo D. 72 horas posteriores al ingreso y tras persistir trastornos del estado de conciencia, presenta anisocoria de forma aguda, con posterior proptosis de globo ocular izquierdo, se indica realizar RMN cerebral donde documentan la presencia de tumor en

senos paranasales, por lo que se solicita TAC de orbita y senos paranasales que reporta LOE que compromete celdillas etmoidales, con extensión hacia ambas regiones retroorbitarias extraconal, y con efecto erosivo-lítico sobre las paredes de las celdillas etmoidales medias y posteriores, que se extiende incluso en sentido caudal hacia meatos superiores y vertiente superior de ambas correderas nasales, esto ocurre con proptosis ocular bilateral, pansinusopatía inflamatoria y mastoiditis bilateral. Posteriormente y tras seguimiento con unidad hematoncológica se identificó como linfoma de Burkitt III C (con infiltración al SNC).

Actualmente el paciente recibe su 6to ciclo de quimioterapia según protocolo CICLO COPADM-3 Grupo C con controles de citomorfológico de LCR y aspirado de medula ósea sin presencia de células malignas en 2 controles sucesivos.

## CONCLUSIÓN

Los linfomas representan del 10 % al 15 % de todas las neoplasias en niños y generalmente son linfomas no Hodgkin (LNH).

El linfoma Burkitt se origina a partir de translocaciones cromosómicas que involucran al gen Myc. Existen dos formas clínicas: la endémica (África), que se identifica en pacientes de 3 a 10 años de edad y compromete huesos faciales, se encuentra asociada al virus Ebstein Bar (EBV) en un 95 % de los casos. La segunda forma de presentación clínica es la esporádica (no endémica), que se observa en niños de 6 a 15 años de edad y está caracterizada por la presencia de tumores intra-abdominales, generalmente identificados en las placas de Peyer. Estos se encuentran asociados al EBV en el 15 %-25 % de los casos. En Norteamérica y Europa, esta forma de presentación clínica representa el 35 %-45 % de todos los LNH en niños y el 3 % de todos los tumores.

Los linfomas nasosinusales suelen ser no Hodgkin y constituyen el 8 % de todos los linfomas extranodales de la cabeza y cuello. Hemos realizado una revisión bibliográfica sobre linfomas Burkitt del seno esfenoidal y encontramos que han sido descritos un total de 12 pacientes, excluyendo nuestro caso. Estos son mencionados en la Tabla 1.

Llama la atención que en ninguno de los casos descritos en la literatura con linfoma de burkitt del seno esfenoidal presentaron infección del sistema nervioso central como fue el caso de nuestro paciente donde además se reportó meningitis bacteriana por Estreptococo del grupo D, germen infrecuente para grupo etario que generalmente está asociado a infecciones intraabdominales y que presenta relación con procesos neoplásicos principalmente cáncer de colon.

Tabla 1. Búsqueda bibliográfica de case report de linfoma Burkitt del seno esfenoidal

| Año de publicación | Edad | Sexo | Referencia |
|---|---|---|---|
| 1980 | 22 | M | Trese, et al |
| 1989 | 56 | F | Iwatsuii, et al |
| 1996 | 4 | M | Kalina, et al |
| 2001 | 4 | F | Laguna, et al |
| 2003 | 13 | M | Guler, et al |
| 2004 | 62 | M | Re, et al |
| 2008 | 3 | M | Chai, et al |
| 2009 | 66 | F | Chennupati, et al |
| 2010 | 3 | M | Actual |

**Anexos**

## REFERENCIAS


1. Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis in children in the era of bacterial conjugate vaccine. Distinguishing the child with bacterial and aseptic meningitis. Pediatr Emerg Care. 2009;25(2):112-120.
2. Correa CT, Troncone A, Rodríguez L, Carreño M, Bedoya C, Narváez R, et al. Meningitis. Generalidades: Introducción, definición, etiología, epidemiología, fisiopatología. Arch Venez Pued Pediatr. 2003;63(3):2-11.
3. Fortino S, Miranda G, Novales R. Meningoencefalitis bacteriana. Enf Infec y Micro. 2002;22(1):2-13.
4. Nigrovic L, Malley R, Kuppermann N. Development and validation of a multivariable predictive model to distinguish bacterial from aseptic meningitis in children in the post Haemophilus influenzae era. Pediatrics. 2008;110(4):712-719.
5. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad. 2006. Cuadro 11. p.261.
6. Sáez-Llorens X, McCracken G. Bacterial meningitis in children. Lancet. 2007;361:2139-2148.
7. El Bashir H, Laundy M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child. 2008;88:615-620.
8. Dubos F, Lamotte B, Bibi-Triki F, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, et al. Clinical decision rules to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. Arch Dis Child. 2006;91:647-650.
9. Dubos F, De La Rocque F, Levy C, Bingen E, Aujard Y, Cohen R, et al. Sensitivity of the bacterial meningitis score in 889 children with bacterial meningitis. J Pediatr. 2008;152(3):378-382.
10. Santiago B, Blázquez D, Álvarez M, San Antonio V, García- Arenzana N. Meningitis: ¿Cuándo podemos estar tranquilos? An Pediatr. 2008;68(Supl 2):90.
11. Organización Panamericana de la Salud, Junta de Galicia. EPIDAT. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. Versión 3.1. Disponible en http://www.paho.org/spanish/sha/epidat.htm
12. Laguna P, Wiehoff A, López L, Candela V. Linfoma de Burkitt del seno esfenoidal. A propósito de un caso en la edad pediátrica. Radiología. 2001;43(5):252-254.
13. Docampo J, Mariluis C, Civitarese G, Castillo C, Morales C, Bruno C. Linfoma Burkitt del seno esfenoidal en pediatría. Reporte de caso. Rev Argent Radiol. Vol.75 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires abr./jun. 2011.
14. Choi HK, Cheon JE, Kim IO, Youn BJ, Jung AY, Shin SM, et al. Central skull base lymphoma in children: MR 867.
15. Chennupati SK, Govindaraj S, Setzen G, Chiu AG. Adult Burkitt lymphoma originating in the sphenoid sinus: Case report and review of the literature. Ear Nose Throat J. 2009;88(7):E07.