



Reacción paradójal al tratamiento antituberculoso en un paciente inmunocompetente: a propósito de un caso

Silvina Ruvinsky, Hernán Rowenstein, Moira Taicz, Ana Paolillo, Hugo Arroyo, Carlos Rugilo, Ramiro Del Río, Lidia Casimir y Rosa Bologna

Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Epidemiología e Infectología (SR, MT, AP, RB).
Servicio de Clínica Médica (HR).
Servicio de Neurología (HA).
Servicio de Imágenes (CR).
Servicio de Neurocirugía (RD).
Servicio de Microbiología (LC).

Recibido: 3 de julio de 2013
Aceptado: 23 de septiembre de 2013

Correspondencia a:

Silvina Ruvinsky
sruvinsky@hotmail.com

Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: case report

Tuberculosis is an important public health problem. It is estimated that around 5-10% of patients with tuberculosis present with central nervous system involvement; meningitis and tuberculoma being two of the most frequent manifestations. The paradoxical reaction in patients undergoing antituberculosis treatment is infrequent, nevertheless it is an important consideration in patients, who after an appropriate initial response to specific treatment, present with worsening clinical and radiological signs or the appearance of new lesions.

Key words: Tuberculoma, paradoxical reaction, antituberculosis treatment.

Palabras clave: Tuberculoma, reacción paradójal, tratamiento antituberculoso.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una patología de importancia en salud pública. Se estima que alrededor de 5 a 10% de los pacientes afectados presentan compromiso del sistema nervioso central (SNC), siendo la meningitis y el tuberculoma las manifestaciones más frecuentes.

La reacción paradójal en pacientes con tratamiento antituberculoso (RPTT) es infrecuente. Debe considerarse en pacientes tratados que luego de una respuesta inicial adecuada, presentan deterioro clínico y/o radiológico o aparición de nuevas lesiones.

Se presenta un caso de una RPTT en un paciente pediátrico.

Caso clínico

Adolescente de 15 años, de sexo femenino, previamente sana, eutrófica, con antecedente de un mes de evolución de temblor en la mano derecha. Al examen físico la paciente se encontraba lúcida, Glasgow 15, con ausencia de signos de irritación meníngea y con un temblor leve intencional. La evaluación de pares craneales y fondo de ojo fue normal. Se realizó una resonancia magnética (RM) con gadolinio que mostró una imagen nodular de aspecto expansivo con intenso refuerzo posterior a la administración de contraste, localizada a nivel del mesencéfalo izquierdo. Medía 10 x 11 mm de diámetro, rodeada por edema perilesional, con leve efecto de masa (Figura 1). Se realizó un hemograma: leucocitos 5.100 céls/mm³ (neutrófilos 63% y linfocitos

33%), hemoglobina 12 g/dl, plaquetas 480.000 céls/mm³. Proteinograma: proteínas totales 6,5 g/dl; albúmina 3 g/dl; α_1 , α_2 y β globulinas normales. Se planteó la realización de una biopsia estereotáxica, y se inició tratamiento con dexametasona 0,6 mg/kg/día. Dentro del estudio etiológico se realizaron serologías para VIH, toxoplasmosis y Chagas que resultaron negativas. Un PPD fue no reactivo, la paciente tenía cicatriz de vacuna BCG. Una radiografía de tórax mostró un patrón intersticio-alveolar bilateral. La baciloscopia de expectoración fue positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Con diagnóstico de TBC miliar con compromiso pulmonar y de SNC (tuberculoma) se suspendió la biopsia estereotáxica y se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol asociado a metilprednisona 1 mg/kg/día. Al finalizar la segunda semana de tratamiento, con buena evolución clínica y exámenes directos de esputo negativos se otorgó el alta hospitalaria. Al mes de tratamiento con la confirmación de *M. tuberculosis* sensible a isoniazida y rifampicina, se suspendió etambutol y se indicó suspensión progresiva del tratamiento corticoesteroidal.

A la 8ª semana de tratamiento, la paciente consultó por una disminución brusca de la visión del ojo izquierdo y diplopia. Al examen oftalmológico se objetivó una anisocoria por dilatación de la pupila izquierda con fondo de ojo normal. Al examen neurológico se encontraba vigil, conectada, orientada en persona, tiempo y espacio. Se constató una limitación en la mirada superior y en la convergencia, pupilas midriáticas (compromiso del III y IV par craneal izquierdo) y parálisis facial derecha central. La fuerza muscular se encontraba disminuida en el hemicuerpo derecho (hemiparesia) y con una dismetría

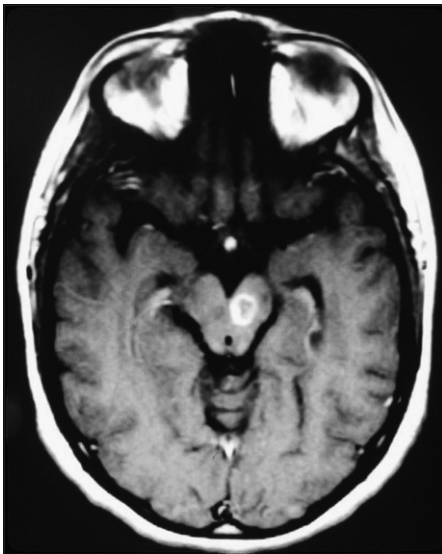


Figura 1. RM, Plano axial. T1 con gadolinio. Se visualiza imagen nodular mesencefálica izquierda con realce en anillo.



Figura 2. RM. Plano axial. T1 con gadolinio. Se visualiza una imagen nodular mesencefálica a izquierda que refuerza homogéneamente tras la administración de la sustancia de contraste paramagnético.

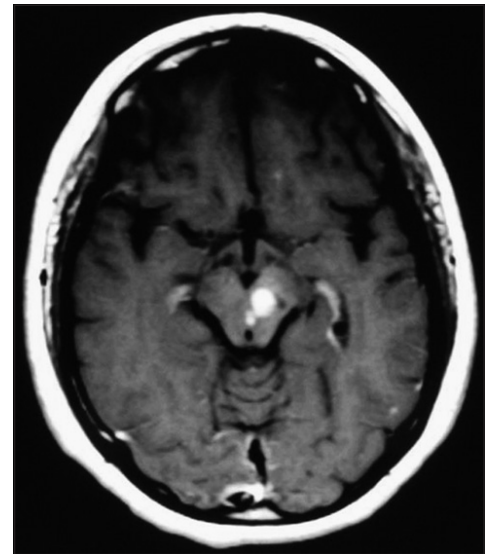


Figura 3. RM. Plano axial. T1 con gadolinio. Se visualiza reducción de tamaño de la imagen.

homolateral. Se realizó una nueva RM que mostró una progresión de la lesión cerebral. (Figura 2).

Ante el empeoramiento clínico y de las imágenes del SNC, se decidió realizar una biopsia estereotáxica a fin de descartar otras patologías asociadas. El estudio de anatomía patológica informó un parénquima nervioso edematoso acompañado de gliosis reactiva compatible con un proceso inflamatorio. No se observaron granulomas. Las tinciones de PAS, Ziehl Neelsen e inmunohistoquímica para toxoplasmosis fueron negativas. Los cultivos bacterianos, de hongos y micobacterias fueron negativos.

Se agregó tratamiento con metilprednisona inicialmente a 2 mg/kg/día durante dos semanas y luego 1 mg/kg/día planteándose el diagnóstico de una reacción paradójica en un paciente con tratamiento antituberculoso. A la segunda semana de corticoesteroides, se observó al examen clínico una leve disminución de la hemiparesia derecha, con un temblor cefálico discreto al realizar movimientos oculares rápidos, continuando con el resto de las alteraciones neurológicas. Al mes de iniciado el tratamiento se realizó una RM de control (Figura 3) donde se observó una disminución del volumen y del refuerzo con contraste de la lesión mesencefálica lateral izquierda, con resolución de las lesiones frontales derechas. Completó un total de dos meses de metilprednisona 1 mg/kg/día. Por mejoría de las imágenes y de las manifestaciones neurológicas se inició el descenso programado de la dosis hasta su suspensión.

Discusión

En Argentina la tasa de incidencia de TBC reportada en el año 2010 fue de 23 casos por 100.000 habitantes. Los casos nuevos notificados durante el mismo periodo fueron 8.975, con 20% de formas clínicas extra pulmonares¹. La TBC en el SNC puede manifestarse como formas difusas (leptomeningitis) o localizadas (cerebritis, tuberculoma o absceso tuberculoso)². En 80% de los casos afecta a menores de 20 años. En pediatría, los niños bajo los 6 años, principalmente entre los 6 meses y 5 años, constituyen el grupo de mayor frecuencia de presentación, habitualmente como complicación de una primo-infección tuberculosa.

Inicialmente nuestra paciente presentó una TBC pulmonar (miliar) asociada a un tuberculoma en el SNC. En pacientes con TBC en el SNC tienen compromiso pulmonar con forma miliar entre 25 y 50% de los casos en adultos y entre 15 y 25% en niños³. En un estudio realizado en Argentina en 40 casos de meningitis tuberculosa, 65% de los pacientes tenía una radiografía de tórax patológica⁴. En pediatría, los tuberculomas ocurren en menores de 10 años y se localizan habitualmente en la región infratentorial⁵.

Ante el empeoramiento clínico y aparición o progresión de las lesiones radiológicas, en pacientes que reciben tratamiento antituberculoso, como el caso presentado, se deben descartar como posibles causas: la falta de adherencia al tratamiento, dosificación inapropiada o absorción defectuosa de los fármacos administrados, desarrollo de



cepas resistentes o aparición de un nuevo proceso que pueda explicar el cuadro⁶. En el caso mencionado, habiéndose descartado las otras posibles razones, se sospechó una RPTT o una co-existencia de un proceso infiltrativo tumoral (por ej. glioma del SNC). Ante el empeoramiento neurológico, la gravedad del cuadro clínico y la progresión de las lesiones en el SNC en la paciente consideramos de importancia realizar una biopsia estereotáxica del SNC a fin de descartar otras etiologías asociadas a la TBC. Han sido descritas asociaciones de la TBC con otras etiologías infecciosas o tumorales. La RPTT es un diagnóstico de exclusión y se manifiesta como un empeoramiento clínico y/o radiológico, o aparición de nuevas lesiones luego de una mejoría inicial en un paciente que recibe tratamiento antituberculoso⁷⁻⁹. La segunda característica en la definición es que debe existir un período de mejoría entre el inicio del tratamiento y la aparición de la RPTT. El momento de aparición de esta reacción en pacientes inmunocompetentes es variable, desde dos semanas hasta varios meses luego de finalizado el tratamiento. En una serie de casos se observó una mediana de aparición de la RPTT de 60 días (rango: 20 a 109 días) similar al caso presentado¹⁰. Su frecuencia de aparición varía entre 6 y 30%^{11,12}. Un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Bélgica de 115 casos pediátricos de tuberculosis, 10% presentó una RPTT; se observó una asociación significativa con la edad bajo los 3 años y ausencia de inmunización con vacuna BCG¹³.

Se estima que la RPTT localizada en el SNC, en forma

de tuberculomas, es la que se diagnostica con mayor frecuencia, llegando hasta 50% de los casos⁶. La presencia de síntomas neurológicos en forma precoz lleva en ocasiones a la necesidad de realizar una biopsia para el diagnóstico definitivo incrementando el número de casos detectados.

La RPTT es un fenómeno secundario a la respuesta inmunológica del hospedero, usualmente se observa mejoría clínica con la introducción de tratamiento con corticosteroides y no requiere un cambio en el esquema antituberculoso inicial^{14,15}. En estos pacientes se recomiendan glucocorticoides (metilprednisona 1 mg/kg/día) durante 4 a 6 semanas o mientras se mantenga la clínica de la RPTT¹⁶. La paciente tuvo una respuesta adecuada con mejoría clínica y de las imágenes del SNC luego del tratamiento corticoidal.

Resumen

La tuberculosis (TBC) es un problema de importancia en salud pública. Se estima que alrededor de 5 a 10% de los pacientes con TBC presentan compromiso de sistema nervioso central, siendo la meningitis y el tuberculoma las manifestaciones más frecuentes. La reacción paradójica en pacientes con tratamiento antituberculoso es infrecuente, sin embargo, es importante considerarla en pacientes que durante la terapia, luego de una respuesta inicial apropiada, presentan un empeoramiento clínico y/o radiológico o aparición de nuevas lesiones.

Referencias bibliográficas

- 1.- Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Emilio Coni" Ministerio de Salud de la Nación, 2011. Disponible en http://www.redbioquimicasf.com.ar/redes/tuberculosis/2011_notificacion_tb_2010.pdf. (Acceso 8 de julio de 2013).
- 2.- Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis* 2012; 92: 377-83.
- 3.- Ogawa S K, Smith M A, Brennessel D J, Lowy F D. Tuberculous meningitis in an urban medical center. *Medicine* 1987; 66: 317-26.
- 4.- Paganini H, González F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova M T. Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 41-5.
- 5.- Wallace R C, Burton E M, Barret F F, Leggiadro R J, Gerald B E, Lasater O E. Intracranial tuberculosis in children: CT appearance and clinical outcome. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 241-6.
- 6.- Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 637-43.
- 7.- Powderly W G, Landay A, Lederman M M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy. *JAMA* 1988; 280: 72-7.
- 8.- Cheng V C, Ho P L, Lee R A, Chan K S, Chan K K, Woo P C, 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.
- 9.- Mert A, Bilir M, Ozturk R, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, et al. Tuberculosis subcutaneous abscess developing during miliary tuberculosis therapy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 37-40.
- 10.- Cheng V C, Yam W C, Woo P C, Lau S K, Hung I F, Wong S P, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 597-602.
- 11.- Al-Majed S A. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med* 1996; 90: 211-4.
- 12.- Campbell I A, Dyson A J. Lymph node tuberculosis: a comparison of various methods of treatment. *Tubercle* 1977; 58: 171-9.
- 13.- Olive C, Mouchet F, Toppet V, Haelterman E, Levy J. Paradoxical reaction during tuberculosis treatment in immunocompetent children: clinical spectrum and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 446-9.
- 14.- Doerr C A, Starke J R, Ong L T. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127: 27-33.
- 15.- Janner D, Kirk S, Mc Leary M. Cerebral tuberculosis without neurologic signs and with normal cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 763-4.
- 16.- Safdar A, Brown A E, Kraus D H, Malkin M. Paradoxical reaction syndrome complicating aural infection due to *Mycobacterium tuberculosis* during therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 625-7.