

Reacción paradójica en meningitis tuberculosa. Presentación de un caso

Paradoxical reaction in tuberculous meningitis. A case report

Dra. Norma E. González^a y Dra. Silvia Álvarez Ponte^a

RESUMEN

La afectación del sistema nervioso central es una de las localizaciones extrapulmonares de la tuberculosis con peor pronóstico. El retraso en el diagnóstico y tratamiento es uno de los factores relacionados con mayor tasa de mortalidad y secuelas. Se describe la "reacción paradójica" como un deterioro sintomático de grado variable, durante el tratamiento efectivo de la tuberculosis. El aumento de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* a fármacos observado en los últimos años genera mayor preocupación ante la aparición de una reacción paradójica durante el tratamiento.

Se presenta el caso de un niño con meningitis tuberculosa que, luego de un mes de tratamiento, presentó empeoramiento clínico y nuevas lesiones en la tomografía y resonancia magnética nuclear de cerebro. Se excluyeron patologías asociadas, se verificó que la toma de medicamentos haya sido supervisada, y la sensibilidad del bacilo a fármacos antituberculosos de primera línea fue confirmada. El paciente no requirió cambios en el esquema de tratamiento antituberculoso y se administraron esteroides para el alivio sintomático.

La reacción paradójica durante el tratamiento antituberculoso es infrecuente y debida a una reacción de hipersensibilidad entre el huésped y el bacilo tuberculoso. Cuando aparece, se debe asegurar la efectividad y el cumplimiento del tratamiento administrado.

Palabras clave: tuberculosis extrapulmonar, meningitis tuberculosa, reacción paradójica.

ABSTRACT

The central nervous system is one of the locations of extrapulmonary tuberculosis with worse prognosis. The delay in diagnosis and treatment is one of the factors associated with higher mortality and sequelae. The "paradoxical reaction" is described as a variable degree of symptomatic deterioration during the effective treatment of tuberculosis. The increased resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to drugs observed in recent years generates greater concern about the emergence of a paradoxical reaction during treatment.

The case of a child with tuberculous meningitis that after one month of treatment presented clinical worsening and new lesions in CT and MRI images of the brain is presented. Comorbidities were excluded, it was verified that taking drugs has been monitored, and the sensitivity of the bacillus to first-

line antituberculosis drugs was confirmed. The patient required no change in the pattern of tuberculosis treatment and steroids were administered for symptomatic relief.

The paradoxical reaction during antituberculosis treatment is rare and due to a hypersensitivity reaction between the host and the tuberculous bacillus. When it appears you must ensure the effectiveness and compliance of the treatment.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, tuberculous meningitis, paradoxical reaction.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e252>

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que, a pesar de tener un tratamiento eficaz, continúa siendo un importante problema en la salud pública.

Según estima la Organización Mundial de la Salud, en el año 2012, hubo 8,6 millones de casos nuevos y 1,3 millones de muertes por tuberculosis en el mundo. De estos casos, 530 000 correspondieron a menores de 15 años y 74 000 muertes por tuberculosis fueron en niños (VIH negativos).¹

En ese año, se notificaron 9070 casos nuevos de tuberculosis de todas las edades en Argentina (tasa 22/100 000 habitantes); 901 casos fueron en menores de 15 años, con marcadas diferencias jurisdiccionales; por ejemplo, la tasa para este grupo etario fue de 33,4/100 000 habitantes en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.²

La localización más común de la tuberculosis es a nivel pulmonar, pero un 20-30% de los niños presentan compromiso de otros órganos. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es una de las formas clínicas de tuberculosis con peor pronóstico.

Se describe la "reacción paradójica" como un empeoramiento clínico y/o radiológico de grado variable de lesiones tuberculosas preexistentes, o el desarrollo de nuevas lesiones, en un paciente que mejora inicialmente con la terapéutica antituberculosa.^{3,4}

El aumento de la resistencia del *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) a fármacos observado en los últimos años genera mayor preocupación ante la aparición de una reacción paradójica durante el tratamiento.

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Correspondencia:

Dra. Norma E. González: gonzaleznormae@gmail.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 9-12-2013

Aceptado: 6-6-2014

Se presenta el caso de un niño con meningitis tuberculosa que, luego de un mes de tratamiento, presentó una reacción paradójica.

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años de edad, eutrófico, previamente sano. Consultó por presentar fiebre y vómitos de 5 días de evolución. Se internó con diagnóstico de meningitis. Líquido cefalorraquídeo (LCR): opalescente, incoloro, hipoglucoorraquia, proteinorraquia 1,1 g/L, 390 células a predominio linfomonocítico, presión levemente aumentada. Al momento del examen físico, presentaba síndrome meníngeo, que evolucionó rápidamente con depresión del sensorio, parálisis facial central izquierda, ptosis palpebral derecha, pupilas isocóricas midriáticas con reflejo fotomotor lento, paresia braquiocrural derecha. El fondo de ojo evidenció edema de papila; la tomografía axial computada (TAC) de cerebro mostró una imagen hipodensa en putamen derecho que realza con el contraste endovenoso y leve dilatación de ventrículos laterales (Figura 1).

FIGURA 1. Tomografía axial computada de cerebro con contraste



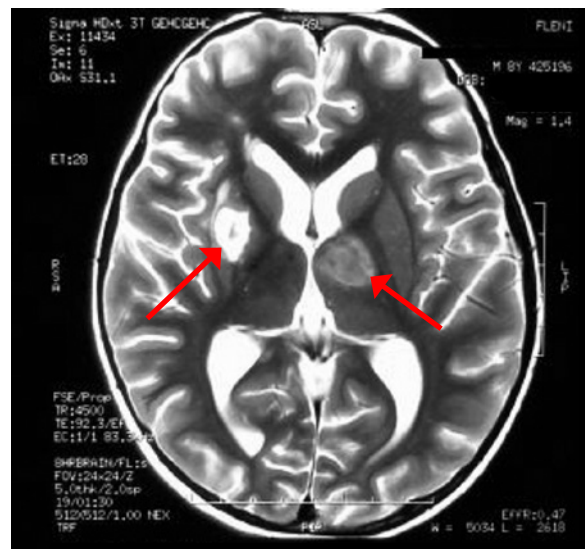
Ventrículos laterales y tercer ventrículo, levemente dilatados. En proyección al putamen derecho, se observa una imagen hipodensa (flecha) de contorno irregular que realza periféricamente en anillo con la inyección de contraste EV, que mide 21 mm por 15 mm (DAP-DT).

Refiere contacto con familiar que había iniciado tratamiento para tuberculosis dos meses antes del ingreso del paciente. La prueba tuberculínica (PPD) fue negativa: 3 mm. Radiografía de tórax sin lesiones pulmonares activas; en la TAC de tórax, se observó adenopatía calcificada hiliar derecha y engrosamiento septal interlobulillar subpleural. Con diagnóstico de probable tuberculosis del sistema nervioso central, se inicia tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y corticoides. La valoración neuroquirúrgica indicó control evolutivo.

Presentó buena evolución, que mejoró paulatinamente su cuadro neurológico. A los 34 días de tratamiento antituberculoso, francamente mejorado y con los corticoides en descenso, presentó una convulsión focal en el miembro superior izquierdo con compromiso grave del sensorio, sin respuesta a estímulos, con hiperreflexia generalizada. Se realizó TAC cerebral, que informó leve dilatación de ventrículos laterales, tercer y cuarto ventrículos conservados y dos imágenes compatibles con tuberculomas. La resonancia magnética nuclear (RMN) confirmó las lesiones (Figura 2).

Por sospecha de tuberculosis con resistencia a fármacos (cultivo y antibiograma pendientes)

FIGURA 2. Resonancia magnética nuclear de cerebro con contraste



Se observa lesión hiperintensa a nivel paraventricular derecho, otra lesión hiperintensa a nivel del tálamo izquierdo que no realza con contraste endovenoso.

y al no disponer del antibiograma del adulto contagiante, se agregan al tratamiento drogas de segunda línea (etionamida, cicloserina y moxifloxacina) y se aumenta la dosis de corticoides. Se descartaron comorbilidades (VIH negativo, inmunidad celular y humoral normales) y se verificó que la toma de la medicación haya sido supervisada. Luego, al recibir el cultivo de LCR positivo para *M. tuberculosis* sensible a fármacos de primera línea, se continuó con el esquema convencional de tratamiento, asumiendo el cuadro como reacción paradójal.

El paciente se recuperó progresivamente y fue dado de alta a los 90 días de internación; recibió isoniazida y rifampicina (fase de continuación) y corticoides en descenso. Presentó como secuela neurológica escasos movimientos distónicos en el miembro superior derecho y bradipsiquia.

DISCUSIÓN

De las formas extrapulmonares de tuberculosis, la meningitis es la forma más frecuente y grave de compromiso del SNC. Desde su puerta de entrada pulmonar, el *M. tuberculosis* alcanza el SNC por vía hematogénica y desarrolla pequeños focos caseosos vasculares subcorticales o meníngeos (focos de Rich) desde los cuales los bacilos pueden ingresar al espacio subaracnoideo. La ubicación de estos focos y la capacidad del huésped para su control determinarán qué forma de tuberculosis se desarrollará. El conjunto de fenómenos patogénicos (vasculitis, isquemia, edema cerebral, granulomas e hidrocefalia) desencadenados a partir de la lesión tuberculosa son los responsables de los defectos motores, sensoriales y del intelecto que se manifiestan durante la evolución de estos pacientes.⁵⁻⁷ Tal es el caso del paciente que presentamos, en quien las manifestaciones neurológicas no pueden explicarse exclusivamente por el compromiso meníngeo y la localización de los granulomas.

Se recomienda realizar a todos los pacientes con meningitis tuberculosa una TAC o RMN con contraste para evaluación y seguimiento de las lesiones del SNC.^{5,6} La RMN es superior a la TAC, en la definición de los tuberculomas y de lesiones de los ganglios de la base, troncoencéfalo y médula espinal.^{6,8} Esta diferencia entre ambos estudios se debe tener en cuenta durante el seguimiento de los pacientes para no interpretarlas erróneamente como falta de respuesta o reacción paradójal, especialmente si no se acompañan de empeoramiento clínico. En las imágenes del caso presentado, se pueden

observar los cambios en la TAC de ingreso y al agravarse clínicamente a los 34 días de tratamiento (Figura 3). La evaluación de este paciente y de las imágenes se hizo con el neurocirujano para descartar otros diagnósticos, como por ejemplo tumores, en el caso de los tuberculomas cerebrales, o hidrocefalia evolutiva, complicación más frecuente de la meningitis tuberculosa.⁶

Según diferentes publicaciones, en los niños con tuberculosis meníngea, se detecta foco de contagio familiar en el 50-80% de los casos; PPD positiva, en el 30-50%; y 40-90% de las radiografías de tórax evidencian imágenes sugestivas de tuberculosis.⁶ El aislamiento del *M. tuberculosis* en LCR confirma el diagnóstico, pero las baciloscopias son positivas en 10-20% de los casos y los cultivos, en 70-80%, y estos últimos demoran varias semanas.^{5,6} En nuestro paciente, la confirmación diagnóstica se obtuvo mediante el cultivo del LCR, resultado recibido luego de presentar la reacción paradójal, por eso se agregaron drogas de segunda línea ante la posibilidad de tratarse de una tuberculosis con resistencia a fármacos.

En Argentina, en el bienio 2011-2013, se notificaron al Programa Nacional de Control de Tuberculosis 24 casos de tuberculosis multirresistente (tuberculosis MDR) en menores de 15 años.² La tuberculosis MDR es la enfermedad producida por *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina (ambas) sola o acompañada de resistencia a otras drogas antituberculosas. En esos casos, el tratamiento debe adecuarse a las pruebas de sensibilidad a drogas del bacilo aislado.⁹⁻¹¹

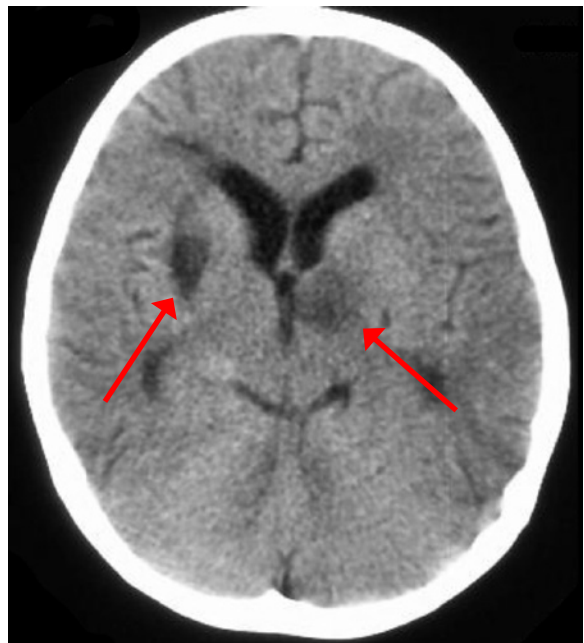
En casos como el presentado, si el paciente se deteriora luego de una mejoría inicial debido a una reacción paradójal y no a una tuberculosis farmacorresistente, no requiere cambio de drogas antituberculosas.¹²

La reacción paradójal consiste en el empeoramiento clínico y/o radiológico, o la aparición de nuevas lesiones no atribuibles al curso habitual de la tuberculosis, en un paciente que inicialmente ha mejorado con el tratamiento antituberculoso y en quien la reacción paradójal ocurra, al menos, luego de dos semanas del inicio de este.³ Los pacientes VIH positivos pueden presentar reacción paradójal al iniciar el tratamiento antirretroviral y empeoramiento de las lesiones tuberculosis asociado al síndrome de reconstitución inmune.¹³ Pero la aparición o el agrandamiento de tuberculomas cerebrales

FIGURA 3. Comparación de tomografía axial computada de cerebro inicial y a los 34 días de tratamiento



a. TAC inicial



b. TAC a los 34 días de tratamiento

Se observa en B, en proyección al putamen derecho, la misma imagen hipodensa que en A, levemente disminuida de tamaño, 18 x 10 mm (DAP-DT), y de bordes más definidos. Se agrega nueva imagen hipodensa en proyección de tálamo izquierdo, que mide 17 x 10 mm (DAP-DT). Surcos corticales conservados y ventrículos laterales levemente dilatados. Imagen hipodensa mal definida adyacente al asta frontal del ventrículo lateral derecho, que podría corresponder a edema. Surcos corticales y cisternas conservados.

como manifestación paradójica se ha descrito más frecuentemente en pacientes VIH negativos⁴ durante el tratamiento de tuberculosis meníngea, como en el caso que presentamos. Sin embargo, varias publicaciones mencionan que el desarrollo de tuberculomas cerebrales como reacción paradójica no solo se observa en pacientes en tratamiento por meningitis tuberculosa, sino también en pacientes con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar de otras localizaciones.^{3,4,14} Coincidimos con estos autores en señalar que quizás por la gravedad de la tuberculosis del SNC se reportan más casos de reacción paradójica de esta localización que de otros órganos.

De acuerdo con los conocimientos actuales, la respuesta paradójica se debe a una reacción inmunológica hacia antígenos micobacterianos liberados durante el tratamiento y no a una falla terapéutica. Por este motivo, se emplean corticoides para el alivio sintomático (tal como fue tratado el paciente que presentamos) además de continuar con el tratamiento antituberculoso supervisado.^{3,4,14,15}

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de las localizaciones extrapulmonares de tuberculosis suele ser difícil, especialmente si no se acompaña de afectación pulmonar evidente en la radiografía de tórax o se desconoce el contacto con tuberculosis al realizar la anamnesis. La confirmación bacteriológica puede demorar varias semanas, aún más la información de la sensibilidad a fármacos. Todo esto puede llevar a un retraso en el inicio del tratamiento específico, lo que aumenta el riesgo de morbimortalidad. Por ello, es de gran importancia la sospecha etiológica de tuberculosis en pacientes con diagnóstico de meningitis líquida clara.

Cuando un paciente presenta una reacción paradójica durante el tratamiento antituberculoso, se deben plantear los siguientes interrogantes: ¿es el diagnóstico correcto? ¿El tratamiento, adecuado? ¿El germen, resistente?

Es necesario responder todos estos interrogantes para la correcta interpretación y el adecuado manejo de esta patología. ■

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva, 2013. [Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf]. [Acceso: 6 de junio de 2014].
2. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni". Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina. Período 1980–2012. Santa Fe: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud Dr. Carlos G. Malbrán; 2013. [Disponible en: http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/03/Notificaci%C3%B3nTUBERCULOSIS_2012_web.pdf]. [Acceso: 6 de junio de 2014].
3. Cheng V, Ho PL, Lee RA, Chan KS, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(11):803-9.
4. Das A, Das SK, Mandal A, Halder AK. Cerebral tuberculoma as a manifestation of paradoxical reaction in patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3(3):350-4.
5. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3.^{ra} ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2011. Págs.416-22.
6. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008;21(2):243-61.
7. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998;102(5):E49.
8. Anuradha HK, Garg RK, Sinha MK, Agarwal A, et al. Intracranial tuberculomas in patients with tuberculous meningitis: predictors and prognostic significance. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(2):234-9.
9. Mauro MV, Cavalcanti P, Ledonne R, Giraldo C, et al. Description of primary multidrug-resistant tuberculous meningitis in an Italian child. *Microb Drug Resist* 2012;18(1):71-3.
10. Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, Allen J, et al. Multi-drug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2004;38(6):851-6.
11. Vinnard C, Winston CA, Wileyto EP, MacGregor RR, et al. Isoniazid resistance and death in patients with tuberculous meningitis: retrospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c4451.
12. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.
13. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(4):417-23.
14. Nicolls DJ, King M, Holland D, Bala J, et al. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5(12):795-801.
15. Kumar R, Prakash M, Jha S. Paradoxical response to chemotherapy in neurotuberculosis. *Pediatr Neurosurg* 2006;42(4):214-22.