



CASO CLÍNICO

Una masa pulmonar que acabó en reacción paradójica al tratamiento antituberculoso

A pulmonary mass that ended in a paradoxical reaction to anti-tuberculosis treatment

Autores: Carrasco Oliva S, Perea Rozas R; Reyes Mena NG, Guerra Vázquez M, Ortega González A, Vargas Hidalgo T

Servicio de Neumología. Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina, Toledo.

Resumen:

Los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que inician tratamiento antituberculoso pueden desarrollar un empeoramiento clínico inicial e inesperado, poco frecuente, conocido como respuesta paradójica. Se presenta el caso de una mujer de 59 años con antecedentes de epilepsia en tratamiento farmacológico que acude por síndrome constitucional de varios meses de evolución, realizándose TC tóraco-abdomino-pélvica con hallazgo de masa pulmonar en LSI, adenopatías mediastínicas y supraclaviculares y patrón micronodulillar compatible con diseminación miliar de neoplasia pulmonar como primera posibilidad. Se realiza biopsia bronquial mediante broncoscopia con hallazgo de atipia severa, pero confirmación microbiológica e histológica posterior de tuberculosis con patrón miliar. Se inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol, desarrollando hipertransaminasemia severa que requiere suspensión de tuberculostáticos y ajuste de medicación antiepiléptica. Tras normalización de transaminasas se reintroducen los antibióticos progresivamente, presentando aumento importante de adenopatía supraclavicular izquierda con colección no fistulizada diagnosticándose de reacción paradójica, iniciando tratamiento con corticoterapia sistémica con buena evolución posterior.

Palabras clave: reacción paradójica; tuberculosis miliar; tratamiento antituberculoso.

Resume:

We present the case of a 59 years old woman with a history of epilepsy under pharmacological treatment who presented with constitutional symptoms of several months of evolution. A thoracoabdominopelvic CT was performed showing a LUL mass, mediastinal and supraclavicular lymphadenopathy and micronodular lung pattern suggestive of miliary dissemination of lung neoplasia as the most likely option. Bronchoscopy with transbronchial biopsy was performed showing severe atypia, however miliary pattern tuberculosis was subsequently confirmed on microbiology and histology. Treatment with Isoniazid, Rifampicin and Ethambutol was started. The patient developed severe hypertransaminasemia that required suspension of tuberculostatic drugs and adjustment of antiepileptic medication. After normalisation of transaminases, antibiotics were progressively reintroduced. There was significant increase in size of the left supraclavicular lymphadenopathy with non fistulised collection, compatible with a paradoxical reaction, and corticosteroid therapy was initiated with good clinical response.

Keywords: paradoxical reaction; miliary tuberculosis; antituberculous treatment.

Introducción:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, siendo la infección humana más importante. Existe una incidencia de 10 millones de casos nuevos con una distribución desigual, encontrándose el 44% de los nuevos casos en el sudeste de Asia y un 2.5% en Europa¹. Uno de los principales problemas de la TB es la sintomatología poco específica, con comienzo insidioso, pudiendo aparecer repercusión sistémica cuando la cronología se extiende semanas o incluso meses. De entre las formas clínicas, la pulmonar es la más frecuente (80% en inmunocompetentes), presentando tos, expectoración prolongada, ocasionalmente con hemoptisis, disnea y dolor torácico. Para el diagnóstico de certeza se precisa de una muestra clínica de *M. tuberculosis*, bien por cultivo o por técnica mole-

cular. El tratamiento con antibióticos antituberculosos es curativo y es conocido desde hace más de 50 años².

La reacción paradójica es una entidad poco frecuente que debe considerarse en aquellos pacientes que inician tratamiento con antituberculosos con buena respuesta inicial, aunque con deterioro clínico o radiológico, o bien presentan nuevas lesiones.

Observación clínica:

Mujer de 59 años con antecedentes personales de interés de fumadora activa de bajo grado y epilepsia desde la adolescencia en tratamiento con fenobarbital y levetiracetam bien controlada. Acude por síndrome constitucional con astenia, pérdida de 9 kg de peso, tos y expectoración purulenta de manera ocasional. A la exploración física destaca una saturación basal de 92%, permaneciendo eupneica, adenopatía supraclavicular izquierda de dos centímetros adherida a plano profundo de consisten-

cia pétreas sin otras adenopatías palpables y una auscultación pulmonar sin hallazgos. En la analítica se obtiene una fórmula leucocitaria normal, plaquetas 133.000 u/mm³, Na⁺ 133 mEq/L, K⁺ 3.15 mEq/L, dímero D 6.364 µg/L, PCR 140 mg/L y CA-125 165 U/ml [VR 0 - 40]. En la radiografía de tórax se visualiza una condensación sin broncograma aéreo, con pérdida de volumen en localización parahiliar izquierda, con micronódulos difusos bilaterales. Se realiza TC (Figura 1) con extensión completa, evidenciándose una masa paramediastínica en segmento anterior de LSI de aproximadamente 35 x 52 mm, que contacta ampliamente con la pleura en su margen anterior y condiciona colapso pasivo del parénquima adyacente y lesión satélite espiculada en ápex izquierdo de 10 x 8 mm, presencia de conglomerado adenopático de centro necrótico en espacio prevascular de 35 x 20 mm y adenopatías redondeadas hiliares ipsi y contralaterales de hasta 11 mm y supraclaviculares izquierdas de 16 mm de eje corto, patrón micronodulillar de distribución centrolobulillar difusa, con discreto predominio en campos superiores y medios en ambos hemitórax, sin engrosamiento de septos interlobulillares, hallazgos que sugieren neoplasia pulmonar primaria con diseminación miliar asociada como primera posibilidad. La paciente presenta pico febril en planta, iniciándose tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico y estudio con PCR para SARS-CoV2, ante la presencia de situación epidémica actual, que resultaría negativo. Se realiza broncoscopia con toma de muestras mediante biopsias transbronquiales en profundidad en subsegmentario más medial del bronquio segmentario anterior del culmen, enviando muestras a AP y microbiología con hallazgos preliminares de células tumorales escasas con presencia de atipias y bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) negativo, por lo que no se cultiva para micobacterias. La paciente permanece con fiebre mantenida, requiriendo escalar antibioterapia y, ante la escasa expectoración, solicitar un esputo inducido para obtención de muestra con PCR para *M. tuberculosis* (MBT) mediante GeneXpert, con resultado positivo, sin evidenciar resistencia a rifampicina. Los resultados confirmatorios del BAS evidencian material constituido con extensa necrosis y ocasionales células epitelioides con presencia de BAAR, aislados grupos de células epiteliales de hábito escamoso con atipia que podría estar en relación con naturaleza reactiva. Se diagnostica de tuberculosis pulmonar miliar y se inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol (no se inicia pirazinamida por ligera hipertransaminasemia), interrumpiéndose a la semana por hipertransaminasemia severa que requiere, a su vez, reajuste de medicación antiepiléptica. Tras normalización de transaminasas se reintroduce progresivamente tratamiento antituberculoso, manteniendo perfil hepático en rango, pero presentando un aumento de la adenopatía supraclavicular izquierda de consistencia elástica, con aparición de colección no fistulizada, que en TC de control (Figura 2) presenta un aumento de tamaño a 24 x 50 mm, adyacente a otra adenopatía de 14 x 26 mm, sugiriendo, como primera posibilidad, reacción paradójica al tratamiento con tuberculostáticos. Se inicia tratamiento

con deflazacort y revisión preferente que se realiza de manera telefónica por la situación de pandemia actual, refiriendo disminución franca del tamaño de la adenopatía y mejoría de la clínica, con ganancia ponderal y manteniéndose afebril.



Figura 1. Masa paramediastínica en segmento anterior de lóbulo LSI de aproximadamente 35 x 52 mm y lesión satélite espiculada de 10 x 8 mm. Patrón micronodulillar de distribución centrolobulillar difusa sin engrosamiento de septos interlobulillares



Figura 2. De localización retro e infraclavicular izquierda, se identifica colección hipodensa de 24 x 50 mm, con realce periférico del contraste y centro con de aspecto necrótico con una pared de 4 mm

Discusión:

La reacción paradójica al tratamiento con tuberculostáticos (RPTT) es una entidad conocida en pacientes que presentan coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero con una frecuencia muy variable que oscila entre el 6% y el 30% en aquellos pacientes inmunocompetentes³. Se define como empeoramiento clínico y/o radiológico del paciente que inicia tratamiento con tuberculostáticos, tras una mejoría inicial, de las lesiones tuberculosas preexistentes o aparición de otras nuevas y que no son atribuibles a la evolución normal de la enfermedad, dificultando la actitud terapéutica del médico al condicionar una posible respuesta ineficaz. El intervalo de tiempo desde esa mejoría clínica inicial y el empeoramiento no está consensuado, ya que se ha observado desde unos pocos días hasta incluso meses⁴, aunque se ha sugerido que debería suceder tras un mínimo de 14 días tras inicio de tratamiento. La frecuencia con la que se presenta es muy variable, ya que no existen criterios diagnósticos establecidos, observándose principalmente en inmunodeprimidos y en afectación extrapulmonar, siendo la afectación del sistema nervioso central (SNC) la predisponente⁵. La localización ganglionar supone entre un 4 y un 25% de las presentacio-

nes, con aparición a las 6 semanas generalmente y localización cervical y supraclavicular en más del 90% de las ocasiones^{6,7}. En el tratamiento está incluida la observación clínica, ya que tiende a remitir espontáneamente con curso favorable en la mayoría de los casos, presentando complicaciones aquellos pacientes con patologías basales presentes^{8,9}, no debiendo interrumpirse o modificarse el tratamiento antituberculoso⁷. Existe escasa evidencia científica en cuanto a la farmacología, con resultados discordantes, no encontrando asociación entre el uso de corticoides y la duración de la reacción. A falta de estudios prospectivos, actualmente se aconseja el empleo de glucocorticoides en aquellos pacientes con síntomas intensos, progresivos mediante prednisona 1 mg/kg/día durante 4-6 semanas o persistencia de sintomatología³. La terapia con corticoides tiende a utilizarse en el tratamiento de las reacciones de mejora paradójica (PUR), sin suficiente evidencia sobre su beneficio a excepción del tratamiento de la enfermedad del SNC^{3,6,10}. Se han descrito casos en los que se ha requerido actitud intervencionista o quirúrgica mediante aspiración de pus del ganglio, incisión y drenaje o escisión, asociándose con una PUR reducida (mediana de duración 46 frente a 92 días; $p = 0.10$)⁶.

Como conclusión, se presenta un caso de RPTT en el que el tratamiento antituberculoso es diferido ante hallazgos iniciales clínicos y radiológicos sugestivos de enfermedad neoplásica y, una vez establecido el diagnóstico, interrupción del tratamiento por hipertransaminasemia severa a los siete días del inicio del mismo. Una vez reintroducidos los fármacos tuberculostáticos de manera gradual y escalonada, la paciente muestra un aumento progresivo del tamaño de la adenopatía supraclavicular a los pocos días, requiriendo tratamiento corticoideo sistémico con reducción del perímetro de la lesión.

Bibliografía:

1. Global Tuberculosis Report 2020; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2020; ISBN 978-92-4-001313-1.
2. J.A. Caminero Luna. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp.* 2016;216(2):76-84.
3. Fernández-Fúnez A. Respuesta paradójica durante el tratamiento tuberculostático en pacientes inmunocompetentes. *Med Clin (Barc).* 2009; 133:637-43.
4. Mert A, Ozaras R. Paradoxical reaction: can it be seen. *After Completion of the anti-tuberculosis therapy.* *ScandJInfectDis.*2004;36:78-9.
5. Cheng VCC, Yam WC, Woo PCY, Lau SKP, Hung LFN, Wong SPY, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in hiv-negative patients. *EurJClinMicrobiolInfectDis.*2003;22:597-602.
6. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV- uninfected patients with lymph node tuberculosis. *ClinInfectDis.*2005; 40:1368-71.
7. British Thoracic Society Research Committee short course chemotherapy for tuberculosis of lymph nodes: a controlled trial. *BrMedJ.*1985;200:1106-8.
8. Choi YW, Jeon SC, Seo HS, Park CK, Hahm CK, Joo KB. Tuberculous pleural effusion: new pulmonary lesions during treatment. *Radiology.*2002;224:493502.
9. Cheng SL, Wang WC, Yang PC. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*2007;11:1290-5.
10. García Vidal C, Garau J. Systemic steroid treatment of paradoxical upgrading reaction in patients with lymph node tuberculosis. *ClinInfectDis.* 2005;41:915-6.