

EXACERBACION PARADOJICA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR, TRAS EL INICIO DEL TRATAMIENTO ESPECIFICO

E. PEREZ DUARTE, J.M.^a DOMINGUEZ-PALACIOS, J.M.^a BLASCO RUBIO
y J.J. FERNANDEZ LUCEÑO

Hospital de Enfermedades del Tórax El Tomillar.
Dos Hermanas. Sevilla.

La aparición paradójica de nuevas lesiones radiológicas, tras el inicio del tratamiento en la tuberculosis pulmonar, puede plantear dudas sobre el diagnóstico y tratamiento.

Recientemente hemos tenido la oportunidad de comprobar en un caso de tuberculosis pulmonar primaria, que se trata de un fenómeno transitorio de posible base inmunoalérgica, que no implica lesión bronquial, infección sobreañadida o fallo terapéutico.

Sugerimos ante este tipo de fenómeno un seguimiento radiológico minucioso, el estudio endoscópico y la no modificación del tratamiento específico.

Arch Bronconeumol 1985; 86-89

Introducción

Habitualmente los resultados obtenidos, una vez iniciado el tratamiento de la tuberculosis pulmonar activa con las drogas adecuadas, son excelentes. En el plazo de un mes, aproximadamente el 90 % de los pacientes tratados experimentan cambios sustantivos de mejoría. No obstante, en ocasiones hay pacientes que muestran una respuesta inusual al tratamiento, pues empeoran radiológicamente al desarrollar infiltrados pulmonares progresivos, que posteriormente desaparecen sin modificar el tratamiento quimioterápico^{1,2}. Otras veces dicho fenómeno —bien conocido por otra parte en la clínica fisiológica, aunque no suficientemente explicado— se manifiesta por persistencia o incluso aumento del cuadro febril^{2,3,5,6} y en otros casos por la aparición de una efusión pleural⁷.

Una vez iniciado el tratamiento específico, el desarrollo de nuevas lesiones radiológicas o la

Paradoxical exacerbation of pulmonary tuberculosis after starting therapy

The appearance of new radiographic lesions after starting therapy for pulmonary tuberculosis may throw doubt on the diagnosis and management.

The authors report a recent case of primary pulmonary tuberculosis with such paradoxical lesions and which may possibly be due to a transient immune-allergic phenomenon without bronchial lesions, overlying infection or therapeutic failure.

In the presence of such a phenomenon careful radiographic control, endoscopic studies and continuing of the therapeutic schedule without changes are recommended.

progresión de las mismas puede llegar a plantear dudas diagnósticas y terapéuticas. Este fenómeno inicialmente descrito por Thiel en la tuberculosis ocular en 1949 y posteriormente por Choremis en la tuberculosis pulmonar en 1955⁸, se ha sugerido como consecuencia de una afectación bronquial^{1,2}.

Con motivo de haber estudiado recientemente un caso de tuberculosis pulmonar primaria, que tras el inicio del tratamiento específico desarrolla un gran infiltrado pulmonar sin ninguna manifestación clínica, aportamos la presente comunicación que creemos de interés por la confirmación endoscópica de la indemnidad del árbol bronquial en el momento de la aparición de las nuevas lesiones radiológicas.

Observación clínica

Paciente de 4 años de edad, niña, sin antecedentes personales dignos de mención, no vacunada con BCG y que ingresa en nuestro centro al mismo tiempo que algunos miembros de su familia diagnosticados de tuberculosis pulmonar. Se presenta to-

Recibido el 18-6-1984 y aceptado el 26-10-1984.

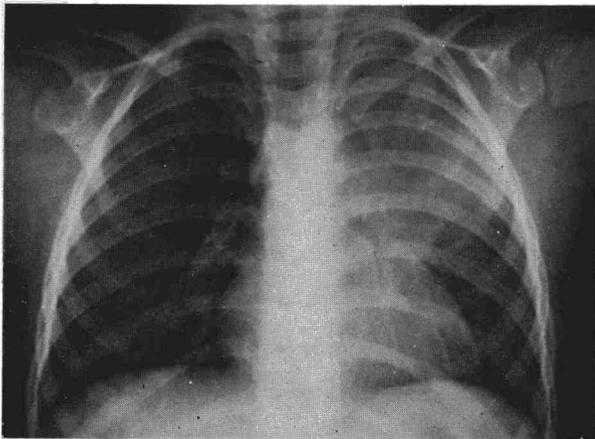
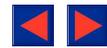


Figura 1

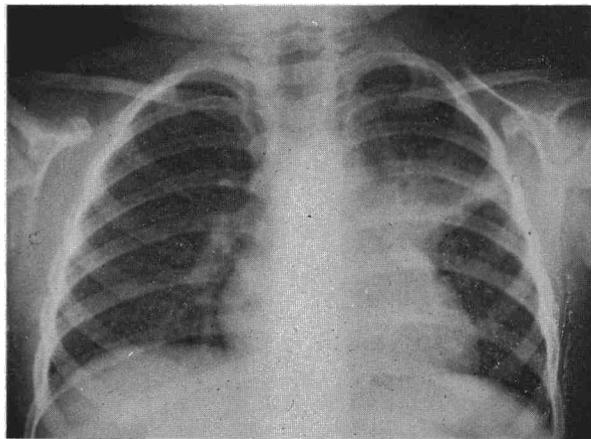


Figura 2

talmente asintomática. La exploración física no revela ningún dato destacable. El Mantoux con 5 u PPD fue de 18 mm a las 48 horas, la VSG de 55 mm y 98 mm a la primera y segunda hora, respectivamente. Serie roja normal, moderada leucocitosis con desviación a la izquierda. Glucemia basal normal. Análisis de orina normal. En la radiografía de tórax inicial (fig. 1) se observa la tráquea y el mediastino en la línea media. La sombra cardíaca es normal, así como la vascularización hilar y pulmonar. En el hemitórax izquierdo se ve una condensación mal definida que se desarrolla alrededor de los ganglios linfáticos hilares que se encuentran agrandados.

Iniciamos el tratamiento con RMP 200 mg, INH 150 mg y EMB 400 mg diarios. El estado clínico de la niña persiste asintomático a excepción de una discreta febrícula de 37,5° C días antes de cumplir el mes de ingreso. En dicho control radiológico (fig. 2) se aprecia un aumento de tamaño de la imagen radiológica anterior, una condensación masiva homogénea del lóbulo superior izquierdo con aumento de volumen, que se confirma en la proyección lateral (fig. 3) por un desplazamiento hacia atrás de la cisura mayor. Se descarta clínicamente la posibilidad de una infección sobreañadida o fallo en el régimen terapéutico, dirigiendo nuestra atención preferentemente en el sentido de una posible afectación bronquial.

Por tal motivo se le realiza fibrobroncoscopia con FBS de 3 mm, la cual no delata anomalía alguna a ningún nivel del árbol bronquial izquierdo, el BLSI es de calibre normal sin sospechas de compresiones extrínsecas, no hay fistulas ni exudado alguno ni signos inflamatorios y las divisiones segmentarias son normales. El árbol bronquial derecho es normal. Por todo ello no se añade ninguna otra droga específica ni se modifica el tratamiento. En los controles analíticos subsiguientes se manifiesta la persistencia de la VSG acelerada y discreta eosinofilia. Las pruebas hepáticas y las transaminasas no están alteradas.

En la radiografía practicada 20 días después de la anterior (fig. 4) ya se observa una franca regresión. La tráquea y el mediastino persisten en la línea media, se observa una disminución de la imagen de condensación, visualizándose una zona anterior de magnitud considerable cuya ventilación es normal. A los tres meses (fig. 5) del anterior control y a los seis meses de tratamiento, la radiografía puede considerarse normal.

Discusión

La evolución de la tuberculosis pulmonar, desde su comienzo hasta sus formas más avanzadas, puede representarse como una lucha entre las defensas del huésped y la intensidad de la agresión. Producida la infección tuberculosa, se ponen en marcha los mecanismos de hipersensibilidad celu-

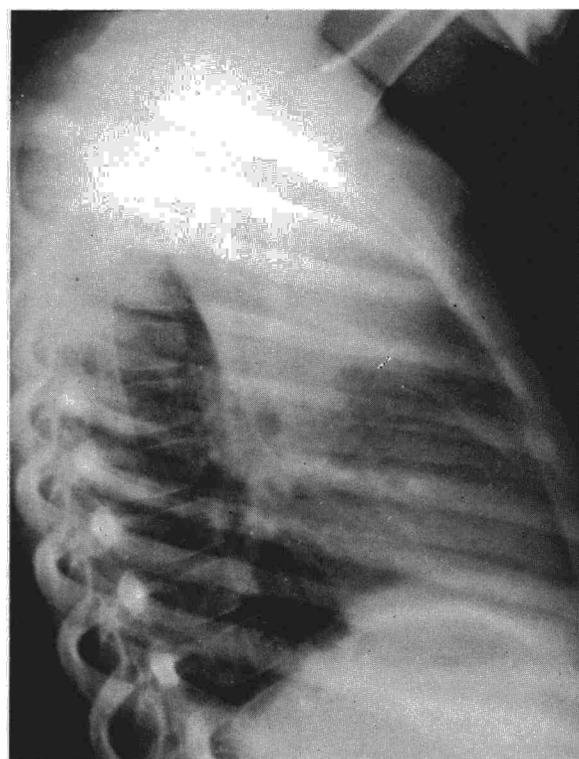


Figura 3

lar ante la tuberculina y otros componentes de los bacilos tuberculosos. Tal hipersensibilidad puede resultar beneficiosa o perjudicial para el huésped, dependiendo de la concentración local de bacilos y de sus productos. Como es sabido, las defensas locales del huésped están constituidas eminentemente por las células mononucleares, concretamente los macrófagos y linfocitos, presentes en las lesiones tuberculosas. Existen linfocitos T procedentes del timo y que al tomar contacto con un antígeno específico responden con la producción y la liberación de las linfoquininas, sustancias que por sus características biológicas activan a los

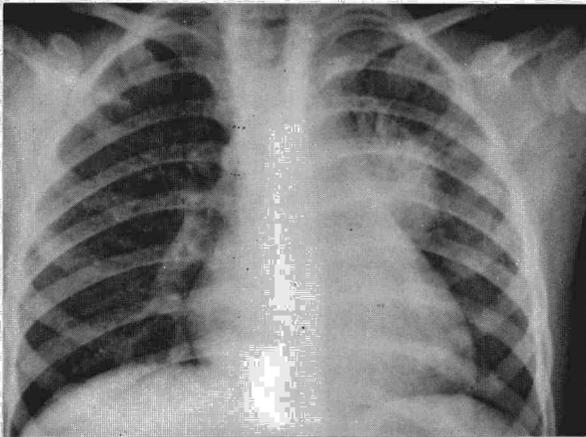
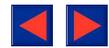


Figura 4

macrófagos para que puedan destruir a los bacilos tuberculosos. Algunos linfocitos T aumentan la respuesta inmune ante un antígeno específico (facilitadores), mientras que otros la disminuyen (supresores). Los linfocitos B, procedentes de la médula ósea, responden ante la adecuada estimulación mediante la producción de anticuerpos circulantes⁹⁻¹².

Se denominan reacciones de hipersensibilidad o alérgicas aquellas que, desencadenadas por un mecanismo inmunológico, provocan alteraciones estructurales o funcionales nocivas para el organismo. La respuesta inmune en estos casos resulta agresiva y por tanto origina una enfermedad, en lugar de actuar en sentido defensivo¹³.

Los pacientes afectados de tuberculosis activa presentan distintos grados de depresión de la inmunidad celular y la quimioterapia provoca un aumento de la reactividad frente a la tuberculina, así como la recuperación de la función inmunológica, entre varios días y seis meses¹⁴. La liberación masiva de material antigénico, debida al gran número de bacilos tuberculosos destruidos por la acción bactericida de las drogas puede provocar una respuesta inflamatoria local (reacciones de hipersensibilidad tipo IV¹⁵). Es como si sucediera, intraparenquimatosamente, el equivalente a una reacción cutánea por hipersensibilidad tuberculínica¹⁶. Efectivamente, pensamos que se trata de una reacción inflamatoria retardada, reversible, que se inicia por un aumento de la permeabilidad vascular, a la que sigue una diapedesis leucocitaria (linfocitos y macrófagos)^{17,18}.

Existen una serie de situaciones clínicas conocidas y con cierta similitud, que pueden surgir en el inicio del tratamiento de algunas enfermedades infecciosas como la lepra, sífilis y la fiebre tifoidea, que se denominan reacción de Herxheimer. Se interpretan como una sensibilización del organismo a los productos de la lisis bacteriana masiva por la acción del tratamiento antibiótico^{19,20} (Curso de perfeccionamiento en Leprología, Sanatorio Nacional de Trillo, Guadalajara, 2 de octubre 1973).

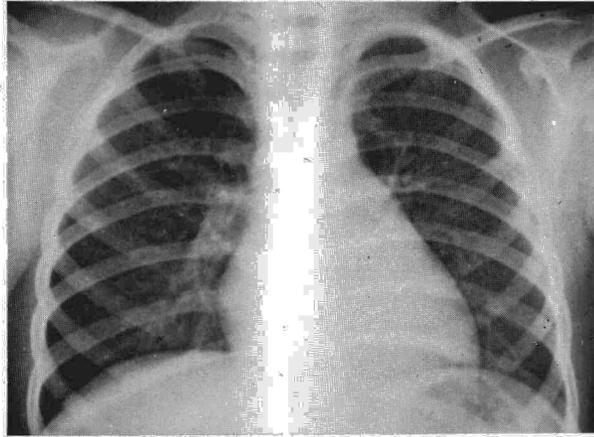
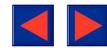


Figura 5

La exacerbación paradójica de la tuberculosis pulmonar, tras el inicio del tratamiento específico, pese a ser un fenómeno conocido en la clínica fisiológica, puede inducir a dudas diagnósticas y terapéuticas. En las escasas referencias que hemos encontrado en la literatura se describen estos fenómenos si bien, en nuestra opinión, no se explican suficientemente. Así, en el supuesto de aparición de nuevos infiltrados pulmonares se explican como consecuencia de la compresión bronquial extrínseca por una adenopatía hiliar intumesciente, causando colapso lobar o segmentario y neumonitis obstructiva^{8,9,21}. Por la infiltración de la mucosa bronquial con posterior perforación y fistulización del mismo, vaciado del contenido caseoso de la adenopatía, dando lugar a una diseminación bronquial^{1,2}. Por último, otra interpretación es la falta de una respuesta uniforme del pulmón al tratamiento, de modo que en unas zonas regresan las lesiones, mientras que en otras progresan¹.

La compresión extramural del bronquio por una adenopatía intumesciente se suele acompañar de alteraciones de la mucosa de tipo inflamatorio y aunque puede regresar sin dejar rastro de períodos de tiempo inferiores al año, eventualmente pueden observarse estenosis bronquiales cicatriciales o incluso sintomatología (tos irritativa, estridor, expectoración, dolores torácicos, disnea y semiología clínica)²² que sugiere la afectación bronquial. Se trata de la denominada epituberculosis de Eliasberg y Neulan²³. En nuestro caso la falta de sintomatología, las imágenes radiológicas inflamatorias y no de atelectasia y sobre todo la comprobación de la indemnidad del bronquio nos confirma que se tratan de fenómenos distintos.

Es obvio que a medida que se avanza en la investigación de los mecanismos inmunológicos implicados en la tuberculosis, nos damos cuenta de que nos encontramos ante un proceso muy complejo y no ante una simple enfermedad infecciosa¹⁸. Por ello, la observación clínica nos sugiere que este tipo de fenómeno, no se debe simplemente a una redundante «reactivación» de un foco específico activo,



sino más bien a una reacción inflamatoria local, retardada y reversible, provocada por un mecanismo inmunoalérgico, como consecuencia de la liberación masiva de productos bacilares por la acción bactericida de las drogas y por la recuperación paulatina de las defensas inmunoalérgicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bobrowitz ID. Reversible roentgenographic progression in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:735-742.
2. Muñoz Gutiérrez FJ, López Mejías J. Reactivación paradójica de tuberculosis ganglionar infantil en el curso de tratamiento específico: Estudio retrospectivo. *Arch Bronconeumol* 1983; 19:21-25.
3. Kiblawi SSO, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J. Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:20-24.
4. Coca A, Font JM, Ingelmo M, Bacells A, Picardo C, Torres A. Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:205.
5. Berger HW, Rosenbaum I. Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97:140-143.
6. Dasta JF, Prior JA, Kurzrok S. Isoniazid-induced fever. *Chest* 1979; 75:196-197.
7. Matthay RA, Neff TA, Iseman MD. Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 109:469-472.
8. Choremis CB, Padiatellis C, Zouboulakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tub Pul Dis* 1955; 72:527-536.
9. Dannenberg AM Jr. Patogenia de la tuberculosis. En: Alfred P. Fishman Ed. *Tratado de Neumología*, Ed. Doyma SA (ed. esp.) 1983; 2:1201-1217.
10. Ortega Núñez A. Inmunología básica: El sistema inmune y sus bases citológicas. En: Schüller A Ed *Medicina Interna*. Ed. Paz Montalvo 1981; 1:100-107.
11. Ortega Núñez A. La respuesta inmune. En Schüller A Ed. *Medicina Interna*. Ed. Paz Montalvo 1981; 1:108-116.
12. Stobo JD. Mecanismos básicos de la inmunidad. *Tiempos Médicos* 1983; 35:2-8.
13. Ortega Núñez A. Alteraciones patológicas de la respuesta inmune: inmunopatología. En Schüller A Ed. *Medicina Interna*. Ed. Paz Montalvo 1981; 1:150-152.
14. Smith H, Onwubalili J. Muertes inexplicadas en la tuberculosis pulmonar. *Lancet* (ed. esp.) 1983; 3:230.
15. Ortega Núñez A. Reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (hipersensibilidad retardada o mediada por células). En Schüller A Ed. *Medicina Interna*. Ed. Paz Montalvo 1981; 1:195-204.
16. Brass P. Muertes inesperadas en la tuberculosis pulmonar. *Lancet* (ed. esp.) 1983; vol 3:388.
17. Sahn SA, Skeff KM. Tuberculous pneumonia with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Causes of the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1977; 72:678-680.
18. Guerra Sanz FJ. Actualización de la tuberculosis (inmunidad y quimioterapia). Semana de actualización clínico-terapéutica. Hospital de Enfermedades del Tórax «Victoria Eugenia» 1982; Monografía 1:13-21.
19. Pedro Pons A. Reacción de Herxheimer. En: *Patología y Clínicas Médicas*. Barcelona Salvat Ed 1968; VI:527, 528, 1064.
20. Ellis ME, Webb AK. Causas de fallecimiento en los pacientes hospitalizados por tuberculosis pulmonar. *Lancet* (ed. esp.) 1983; 3:9-11.
21. Arrospide J. Los corticoides en el tratamiento de la tuberculosis. *Enf Tórax* 1961; 39:379-408.
22. Márquez-Basco J, Burgos A, de la Cámara J, Marcos JM, Criado J, Moya L. La participación bronquial en la primoinfección tuberculosa. *Enf Tórax* 1959; 29:25-56.
23. Pedro-Pons A. Tuberculosis del pulmón y de la pleura. En *Patología y Clínicas Médicas*. Barcelona Ed. Salvat 1970; III:210-317.