

## TRATAMIENTO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTE HIV NEGATIVO, POSIBLE REACCIÓN PARADOJAL

ANA C. REY DEUTSCH<sup>1</sup>, LUZ M. CURI DASSO<sup>1</sup>, JOSÉ STRINGA<sup>1</sup>, SEBASTIÁN GRINSPON<sup>1</sup>,  
MARIANO VOLPACHIO<sup>2</sup>, OCTAVIO MAZZOCCHI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>5ta Cátedra de Medicina Interna, <sup>2</sup>Departamento de Imágenes, Hospital de Clínicas José de San Martín,  
Universidad de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** La respuesta paradójica al tratamiento tuberculoso es la aparición de manifestaciones clínico-radiológicas nuevas, o el empeoramiento de las previas, luego de una mejoría inicial con el tratamiento específico. Se puede observar en 6-30% de los casos de tuberculosis meningea. Es una reacción inmunológica exagerada y debe tenerse presente ya que su tratamiento se basa en el uso de inmunomoduladores y no en el cambio de las drogas antituberculosas. Presentamos el caso de una paciente adulta HIV negativa con meningitis tuberculosa que, luego de una adecuada respuesta inicial al tratamiento, intercorre a las 10 semanas con una reacción paradójica tratada satisfactoriamente con corticoides.

**Palabras clave:** meningitis tuberculosa, reacción paradójica, corticoides

**Abstract** *Possible paradoxical reaction to treatment of tuberculous meningitis in an HIV negative patient.* The paradoxical response to tuberculosis treatment consists in the appearance of new clinical or radiologic manifestations or worsening of previous injuries after an initial improvement with anti-tuberculosis therapy. It can be observed in 6 to 30 percent of the cases of tubercular meningitis. It is the consequence of an exaggerated immune reaction that should be considered since the treatment is based on the use of immunomodulators and not in the change of anti-tuberculous drugs. We present the case of an HIV negative adult with tuberculous meningitis with a good initial response to specific therapy who showed, 10 weeks later, a paradoxical reaction to treatment that responded successfully to corticosteroids.

**Key words:** tubercular meningitis, paradoxical reaction, corticosteroids

La tuberculosis representa una de las principales causas de muerte a nivel mundial. En Argentina, la incidencia en 2014 fue 24 casos/100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 1.5/100 000 habitantes<sup>1</sup>. Si bien el compromiso del sistema nervioso central constituye solo el 5-15% de los casos de tuberculosis extrapulmonar, es de extrema gravedad. En 2014, la meningitis tuberculosa representó el 7.6% de los nuevos casos de tuberculosis extrapulmonar en Argentina<sup>2</sup>. Con el actual esquema de tratamiento sigue siendo una causa importante de mortalidad con una tasa de 0.06/100 000 habitantes<sup>3</sup> y cerca del 50% de los sobrevivientes quedan con secuelas neurológicas<sup>4</sup>.

La reacción paradójica al tratamiento anti-tuberculosis es una entidad definida como la aparición de nuevas lesiones o el empeoramiento clínico-radiológico luego de una mejoría inicial con el tratamiento<sup>5</sup>. Es un fenómeno poco frecuente, que debe tenerse presente ya que requiere

re mantener el tratamiento anti-tuberculosis e introducir drogas inmunomoduladoras.

### Caso clínico

Mujer de 17 años, previamente sana, quien dos meses antes de la consulta comenzó con fiebre, cefalea, astenia y adinamia, seguidas de somnolencia y rigidez generalizada. La paciente presentaba contacto reciente con familiar HIV positivo fallecido por tuberculosis. Al examen físico se encontraba normotensa, taquicárdica, febril, somnolienta, Glasgow 10/15 (motor 4, verbal 2, ocular 4), con rigidez de nuca y trismus, pares craneales conservados y fondo de ojo sin particularidades. El hemograma, la función renal y el hepatograma estaban dentro de parámetros normales, la serología para HIV y la PPD eran negativas, y la radiografía de tórax sin particularidades. Se solicitó tomografía computarizada de tórax que evidenció infiltrado en base pulmonar derecha de aspecto árbol en brote y múltiples adenopatías con necrosis central en mediastino e hilio pulmonar derecho. La tomografía computarizada de cerebro presentó hidrocefalia. Se realizó punción lumbar con presión de apertura 40 cm H<sub>2</sub>O, líquido cristal de roca, células 110/dl (92% linfocitos), proteínas 467 mg/dl, glucosa 14 mg/dl, cloro 112 mEq/l, ADA 48 UI/l, ausencia de bacterias a la tinción con Gram, examen directo con tinta china negativo, antígenoorraquia para criptococo negativa. El cultivo de líquido cefalorraquídeo fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, sensible a isoniazida y rifampicina. Se solicitó resonancia magnética de cerebro que mostró hidrocefalia de

Recibido: 29-VI-2016

Aceptado: 9-XI-2016

**Dirección postal:** Ana Clara Rey Deutsch, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351 Piso 11 Sala 4, 1120 Buenos Aires, Argentina

e-mail: ana.clara.rey@hotmail.com.ar

tercer y cuarto ventrículos (Fig. 1A). La paciente presentaba contacto reciente con familiar HIV positivo fallecido por tuberculosis. Con diagnóstico de meningitis tuberculosa se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, dexametasona 24 mg/día y acetazolamida. Luego de 4 semanas, con examen neurológico normal y resolución de la fiebre y la cefalea, se otorga alta hospitalaria en plan de completar tratamiento anti-tuberculosis y descenso gradual de corticoterapia. Consultó el día 80 de tratamiento con isoniazida/rifampicina y dexametasona 2 mg/día por fiebre, somnolencia, cefalea pulsátil, dificultad para la marcha y parestesias en hemicuerpo derecho. Al examen físico se encontraba lúcida, sin foco motor o sensitivo. En el laboratorio: leucocitos 11 830/mm<sup>3</sup>; resto dentro de los parámetros normales. Se realizó punción lumbar con presión de apertura de 5 cm H<sub>2</sub>O, células 80 (100% linfocitos), glucosa 56 mg/dl y proteínas 287 mg/dl, coloración Gram: sin bacterias. Se realizó resonancia magnética que evidenció hidrocefalia sin cambios, meninges basales con engrosamiento difuso y necrosis central con refuerzo posterior a la administración de contraste (Fig. 1B). Se interpretó como una reacción paradójica al tratamiento anti-tuberculosis y se incrementó la dosis de corticoides (prednisona 1 mg por kg/día). La paciente evolucionó afebril y con remisión de los síntomas a las 48 horas. Se decidió extirpación hospitalaria y luego de seis semanas se inició descenso gradual de la dosis de esteroides. Actualmente la paciente se encuentra en el sexto mes de tratamiento con isoniazida/rifampicina, en plan de completar doce meses y con meprednisona 10 mg/día en descenso.

## Discusión

Presentamos el caso de una paciente con meningitis tuberculosa y compromiso pulmonar. En la tuberculosis el compromiso del sistema nervioso central se produce por tres mecanismos: la formación de exudados que obstruyen el flujo de líquido cefalorraquídeo, los fenómenos vasculíticos y la generación de granulomas que coalescen en tuberculomas o abscesos<sup>6</sup>. La meningitis tuberculosa se caracteriza por un cuadro subagudo de signos menín-

geos, déficits neurológicos focales, trastornos visuales y parálisis de nervios craneales. El 65% de los casos cursan con hidrocefalia y signos de hipertensión endocraneana, el 80% de los cuales son de tipo comunicante, como se observa en el presente caso<sup>7</sup>. El diagnóstico de la meningitis tuberculosa es difícil debido a la baja sensibilidad de los métodos utilizados, aunque en nuestra paciente el cultivo de líquido cefalorraquídeo confirmó el diagnóstico.

Actualmente, las guías argentinas de tratamiento indican para la meningitis tuberculosa una fase intensiva con cuatro drogas por dos meses y luego una fase de consolidación con dos drogas por 7 a 10 meses<sup>8</sup>. Es conocido que el etambutol penetra de forma ineficaz la barrera hematoencefálica, por lo que algunos autores proponen la estreptomina en su lugar<sup>9</sup>. Estudios recientes evaluaron dosis altas de rifampicina asociada a una fluoroquinolona, sin encontrar reducción significativa de la mortalidad<sup>10</sup>. Por otro lado, está comprobado que el uso inicial de corticoides disminuye la respuesta inflamatoria y mejora la supervivencia<sup>9</sup>. Respecto a la hidrocefalia, ante la falla del tratamiento médico se debe considerar el tratamiento quirúrgico, principalmente la colocación de una válvula de derivación. Sin embargo, 30% de las mismas presentan complicaciones, frecuentemente por infección u obstrucción<sup>7</sup>. En nuestra paciente se descartó esta opción terapéutica dado el nivel de proteínas elevado en el líquido cefalorraquídeo y el consecuente riesgo de obstrucción. Se inició tratamiento con acetazolamida y se realizaron punciones evacuadoras sucesivas con evolución satisfactoria.

A las 10 semanas de tratamiento, y en coincidencia con el descenso de la corticoterapia, la paciente consultó por fiebre y cefalea. La resonancia magnética mostraba la aparición de imágenes nodulares con marcado engrosamiento de las meninges basales. Ante la confirmación de la sensibilidad del bacilo a las drogas administradas, la constatación de una buena adherencia, y al no sospe-

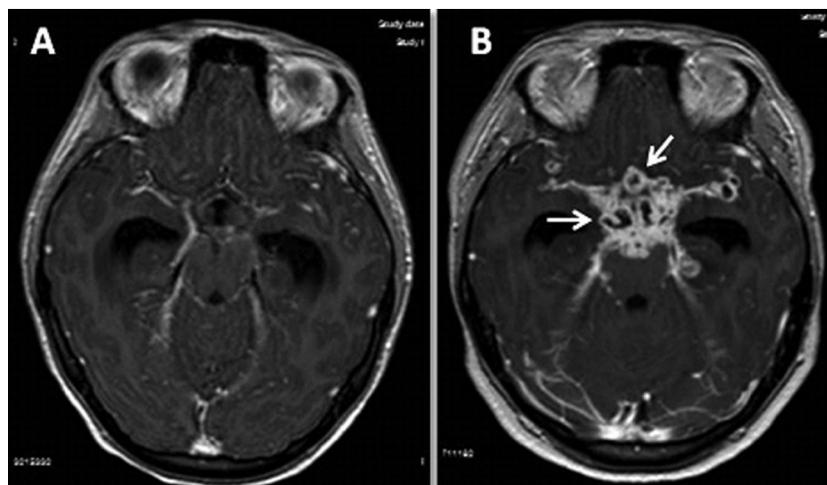


Fig. 1.— A. Imagen axial de resonancia magnética ponderada en T1 con contraste demuestra dilatación bilateral de las astas temporales de ambos ventrículos laterales compatible con hidrocefalia. B. Imagen axial de resonancia magnética ponderada en T1 con contraste demuestra engrosamiento difuso y marcado con refuerzo acentuado en meninges basales con necrosis central (flechas).

charse causas de malabsorción, se interpretó el cuadro como una respuesta paradójica al tratamiento.

Se denomina respuesta paradójica al tratamiento anti-tuberculosis al empeoramiento clínico/radiológico o la aparición de nuevas lesiones luego de una mejoría inicial<sup>11</sup>. Es un diagnóstico fundamentalmente clínico ya que si bien existen datos de laboratorio, como el aumento de los linfocitos periféricos o en líquido cefalorraquídeo, que ponen en evidencia el proceso de reconstitución inmunológica, no se observan en todos los casos<sup>12</sup>. Se puede presentar en 6 a 30% de los casos de meningitis tuberculosa. El tiempo de aparición puede variar entre 20 y 90 días<sup>12, 13</sup>. En el presente caso se evidenció empeoramiento clínico en día 80.

Si bien en la reacción paradójica la afectación suele ser en los sitios iniciales de la infección, también puede comprometer sitios distantes, lo que dificulta su diagnóstico. La manifestación intracraneal más frecuente suele ser el agrandamiento de tuberculomas preexistentes o la aparición de nuevos, especialmente en las cisternas basales<sup>13</sup>. En segundo lugar, la aparición o extensión de exudados, principalmente a nivel basal, como se observa en nuestra paciente<sup>13</sup>. Suele observarse un aumento del nivel de proteínas y leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, a predominio neutrofílico.

La PPD negativa se interpreta en el contexto de una tuberculosis primaria, que se caracteriza por una respuesta inmune celular débil. Si se hubiese repetido la prueba durante la reacción paradójica, posiblemente se habría detectado ya una respuesta inmune adquirida.

La reacción paradójica es considerada equivalente al síndrome de reconstitución inmunológica que presentan los pacientes HIV positivos. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), citocina que estimula la fase aguda de la reacción inflamatoria, participa en la formación de tuberculomas y jugaría un rol importante en este cuadro<sup>14</sup>. Valores bajos del mismo se asocian a una mayor replicación del bacilo, mientras que niveles elevados favorecerían una respuesta inmunológica excesiva. Algunos autores proponen como mecanismo una alteración a nivel de las células T reguladoras en etapas tardías de la infección, que conduciría a una deficiente modulación de la respuesta inmune<sup>15</sup>. También se plantea que, en ciertos casos, la reacción paradójica podría deberse a cepas más virulentas de micobacterias capaces de desarrollar mecanismos de resistencia a la lisis intracelular persistiendo como formas dormidas para reactivarse en el contexto de una alteración de la inmunidad celular<sup>12</sup>.

Ante el diagnóstico de reacción paradójica al tratamiento anti-tuberculosis se debe recurrir a drogas inmunomoduladoras, principalmente corticoides, si bien no hay trabajos aleatorizados que confirmen su utilidad. Se recomienda una dosis de 1 mg/kg de prednisona por 4 a 6 semanas y luego una disminución progresiva<sup>5</sup>. En el presente caso, se evidenció una mejoría significativa de los síntomas neurológicos y desaparición de la fiebre a las 48 horas de instaurado este tratamiento.

Han sido descritos casos en los que, ante la gravedad del cuadro o la falta de mejoría significativa con corticoi-

des, se utilizaron inmunomoduladores, como antagonistas de TNF $\alpha$  o ciclofosfamida<sup>11</sup>.

En el presente trabajo discutimos el caso de una paciente adulta joven con manifestaciones clínicas de meningitis tuberculosa, con una respuesta no lineal al tratamiento. Se debe considerar el diagnóstico de reacción paradójica al tratamiento anti-tuberculosis si luego de una respuesta satisfactoria inicial se evidencia un empeoramiento clínico o radiológico.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22, Geneva: World Health Organization 2015.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Notificación de casos de tuberculosis en la República Argentina, periodos 1985-2014. Ministerio de Salud. Argentina marzo 2016. En: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/04/Notificaci%C3%B3n-de-Casos-de-TB-en-la-Rep%C3%BAblica-Argentina-2014.pdf>; consultado el 11/09/2016.
3. Boletín Epidemiológico. Situación de la Tuberculosis 2009. CABA, Argentina, 2011. En: [http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines\\_epidemiologia/pdfs/BEP46\\_TBC\\_int.pdf](http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines_epidemiologia/pdfs/BEP46_TBC_int.pdf); consultado el 11/09/2016.
4. Lasso MB. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chilena Infect* 2011; 28: 238-47.
5. Ruvinsky S, Rowenstein H, Taicz M, et al. Reacción paradójica al tratamiento antituberculoso en un paciente inmunocompetente: a propósito de un caso. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30: 673-5.
6. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 733-52.
7. Rajshekhkar V. Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157: 1665-78.
8. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. Enfermedades Infecciosas, Tuberculosis Guía para el Equipo de Salud 2014. CABA: Ministerio de Salud de la Nación, 2014.
9. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.
10. Hermskerk AD, Bang ND, Mai NTH, et al. Intensified anti-tuberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2016; 374: 124-34.
11. Garg R, Malhotra H, Kumar N. Paradoxical reaction in HIV negative tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2014; 340: 26-36.
12. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, 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.
13. Geri G, Passeron A, Heym B, et al. Paradoxical reaction during treatment of tuberculosis with extrapulmonary manifestations in HIV-negative patients. *Infection* 2013; 41: 537-43.
14. Bekker LG, Maartens G, Steyn L, et al. Selective increase in plasma tumor necrosis-alpha and concomitant clinical deterioration after initiating therapy in patients with severe tuberculosis. *J Infect Dis* 1998; 178: 580-4.
15. Shafiani S, Dinh C, Ertelt JM, et al. Pathogen-specific Treg cells expand early during *Mycobacterium tuberculosis* infection but are later eliminated in response to interleukin-12. *Immunity* 2013; 38: 1261-70.