

REACTIVACION PARADOJICA DE TUBERCULOSIS GANGLIONAR INFANTIL EN EL CURSO DEL TRATAMIENTO ESPECIFICO: ESTUDIO RETROSPECTIVO

F.J. MUÑOZ GUTIERREZ y J. LOPEZ MEJIAS

Servicio de Aparato Respiratorio.
Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío.
Sevilla.

Introducción

El pronóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar ha cambiado radicalmente en los últimos años, debido fundamentalmente a dos hechos: el empleo de fármacos altamente eficaces y a su combinación en el tratamiento. Con esta moderna quimioterapia cabe esperar una rápida y favorable respuesta clínica y radiológica.

Hay casos, sin embargo, que no siguen esta evolución habitual y tras un período de mejoría inicial, vuelven a reaparecer los síntomas clínicos y a empeorar la imagen radiográfica. Esta aparente mala evolución puede plantear serias dudas diagnósticas y terapéuticas.

El fenómeno que comentamos fue descrito por Choremis¹ en 22 casos de tuberculosis pulmonar infantil. Los signos de empeoramiento se manifestaron por reanudación de la fiebre y aumento de la semiología exploratoria torácica. En las radiografías de tórax aumentó el infiltrado o apareció una atelectasia. Estas manifestaciones aparecieron en el curso de la segunda o tercera semana de iniciado el tratamiento y una vez que los enfermos estaban asintomáticos y la imagen radiológica establecida o en regresión.

Publicaciones más recientes^{2,3} han demostrado que también puede producirse el fenómeno en la tuberculosis del adulto.

Nosotros hemos revisado los casos de tuberculosis infantil de nuestro archivo. En un período de 25 años hemos encontrado ocho casos donde el fenómeno se manifestó claramente y un caso adicional que desconocemos el curso posterior.

El motivo de la presente comunicación es dar a conocer el fenómeno publicado inicialmente por Choremis¹ dadas las pocas publicaciones que existen al respecto.

Material y método

En todos los pacientes revisados se hizo una historia clínica y exploración completa. Cuatro de ellos fueron remitidos por sus médicos por sospecha de error en el diagnóstico o por fallo en el tratamiento. En seis el Mantoux con 5 u PPD fue positivo. El caso 4 con una unidad fue negativo y en el caso 3 no se practicó la prueba. Todos los casos tenían una radiografía posteroanterior de tórax al iniciar el tratamiento específico y el empeoramiento de la imagen radiológica se comprobó por una radiografía o por radioscopia. Esta última fue lo suficientemente demostrativa.

No se hizo baciloscopia de esputo a ninguno de los enfermos en el momento del diagnóstico. Cuando se produjo el empeoramiento se hizo cultivo de jugo gástrico en los casos 7 y 8 con resultado negativo. Los regímenes terapéuticos empleados fueron distintos dado la antigüedad de algunos casos pero en todos se incluyó la hidracida.

Recibido el día 10 de diciembre de 1981.



Caso 1: L.H.R. niña de 9 años sin ningún antecedente personal o familiar de interés. No vacunada de BCG. Consulta por un cuadro febril de veinte días de evolución con anorexia y sudoración nocturna. Tos sin expectoración. El Mantoux con 5 u PPD fue de 20 mm. En el estudio analítico elemental de sangre sólo mostró una velocidad de sedimentación de 40 mm a la primera hora. La radiografía inicial de tórax (fig. 1) mostraba una gruesa adenopatía hiliar derecha.

Se comenzó tratamiento con 300 mg de rifampicina, 150 mg de hidracida y 600 mg de etambutol. Rápidamente mejoró el estado clínico y desapareció la fiebre. A los 23 días de iniciado el tratamiento volvió a tener fiebre y tos. La imagen radiológica aumentó de tamaño (figs. 2 y 3) y apareció una pérdida de volumen del lóbulo superior derecho. Se interpretó la evolución como un fenómeno de Choremis y se prosiguió el tratamiento sin modificaciones. Dos meses después la niña estaba asintomática y la radiografía en franca regresión (fig. 4). A los nueve meses de tratamiento la imagen radiológica era normal.

Caso 2: A.Q. A niño de 6 años sin antecedentes personales y familiares de interés. No vacunado de BCG. Consulta por un cuadro de 20 días de evolución con fiebre, tos, anorexia y sudoración nocturna. La exploración clínica fue normal. El Mantoux con 5 u PPD 25 mm y la velocidad de sedimentación de 55 mm a la primera hora. La radiografía inicial de tórax mostraba un infiltrado en polo superior de hilio derecho (fig. 5) y un grupo adenopático paratraqueal derecho.



Figura 3.



Figura 1.

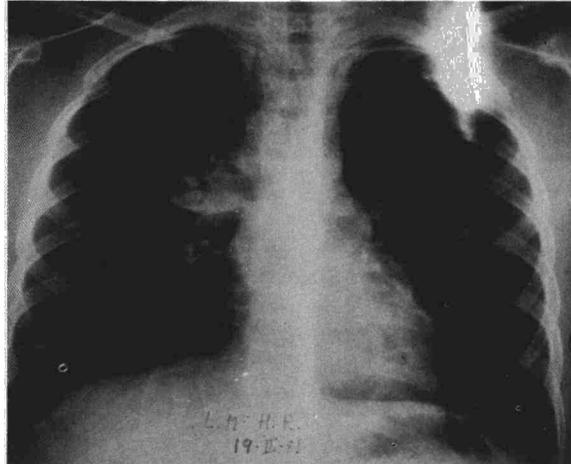


Figura 4.

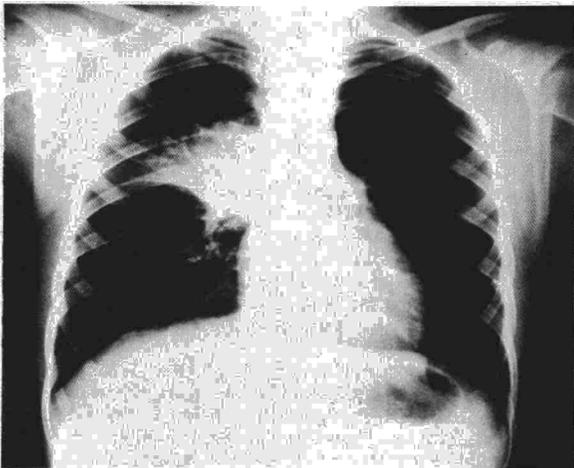


Figura 2.

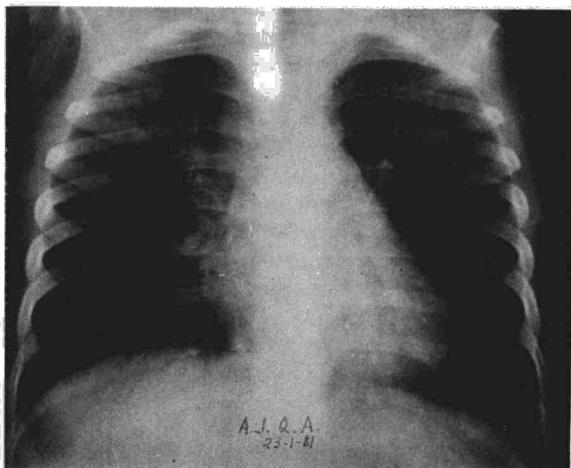


Figura 5.

Se inició tratamiento con 500 mg de estreptomina, 300 mg de rifampicina y 200 mg de hidracida. El paciente mejoró clínicamente pero la radiografía efectuada mes y medio después del inicio del tratamiento mostraba una atelectasia del lóbulo superior derecho (fig. 6). Con la continuación del tratamiento tres meses después la imagen había desaparecido por completo (fig. 7). En este caso no pudo comprobarse un empeoramiento clínico, basándose el diagnóstico en la imagen radiológica. A los nueve meses estaba asintomático y la radiografía era normal.

Caso 2: F.T.S. niña de 12 años que consulta por cuadro de tos y febrícula desde hacía 20 días. La exploración era normal. En la radiografía inicial se apreció una imagen adenopática en el hilio derecho. No se practicó Mantoux ni estudio analítico. El cuadro fue interpretado como específico y se inició tratamiento con 500 mg de estreptomina y 300 mg de hidracida. Al mes de iniciado el tratamiento tuvo nuevamente tos y radiológicamente se comprobó una atelectasia del segmento cuatro derecho. La continuación del tratamiento hizo desaparecer la tos y la imagen radiológica. La revisión al cuarto mes mostró una radiografía normal y un estado clínico normal.

Caso 4: A.G.P. niño de 8 años que consulta a su médico por cuadro de febrícula, anorexia y aparición de eritema nodoso. La exploración clínica respiratoria era normal. El Mantoux con 1 u PPD fue negativo y la velocidad de sedimentación de 90 mm a la primera hora. La radiografía inicial de tórax mostraba una

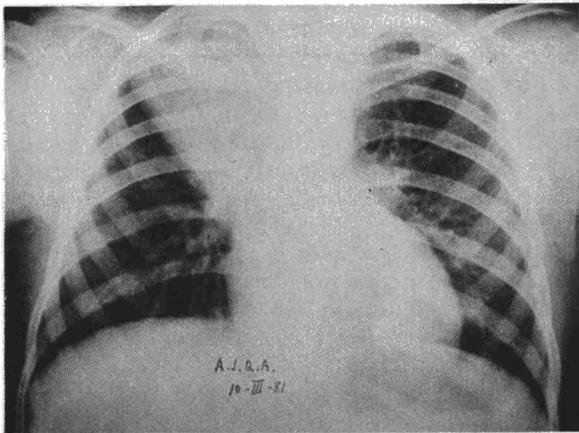


Figura 6.

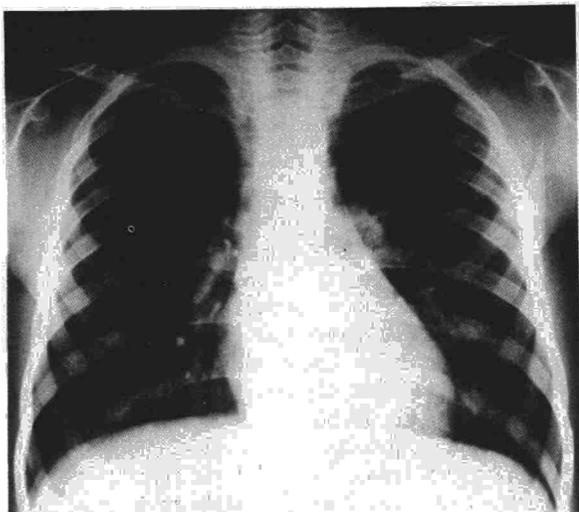


Figura 7.

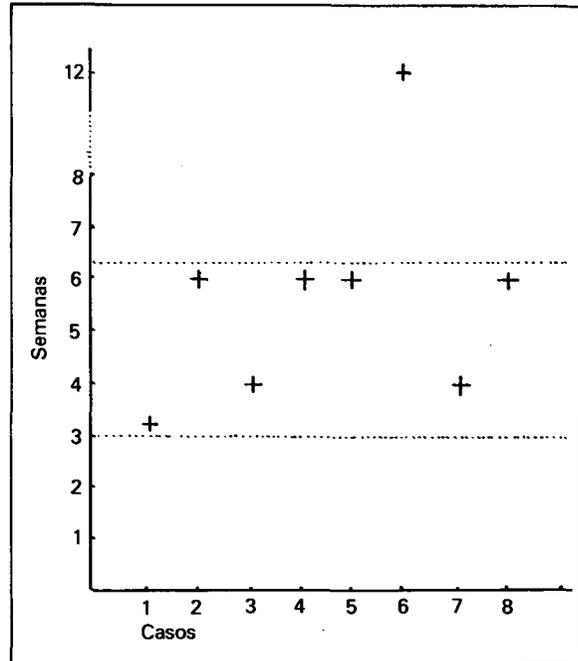


Figura 8.

adenopatía hiliar derecha. El proceso fue interpretado como específico y su médico le indicó tratamiento con 500 mg de estreptomina, 400 mg de etambutol y 200 mg de hidracida. Al mes y medio de iniciado el tratamiento nos fue enviada porque nuevamente apareció la fiebre y la tos. En la radiografía de tórax apareció una imagen atelectásica de lóbulo medio. Interpretamos el cuadro como un fenómeno de Choremis y continuamos el tratamiento con 300 mg de rifampicina, 200 mg de hidracida y 500 mg de estreptomina. A los nueve meses la niña estaba asintomática y la radiografía de tórax era normal.

Caso 5: L.S.C. niño de 3 años que consulta a su médico por un cuadro febril con eritema nodoso. La exploración clínica fue normal. El Mantoux con 5 u PPD fue positivo y la velocidad de sedimentación de 70 mm a la primera hora. En el estudio radiográfico inicial mostraba una adenopatía hiliar izquierda. El cuadro fue interpretado como específico y se inició tratamiento con 250 mg de estreptomina, y 100 mg de hidracida. Con el tratamiento desapareció la fiebre. Al mes y medio nuevamente tuvo fiebre y vómitos y en el estudio radiográfico apareció una atelectasia del lóbulo superior izquierdo.

El caso nos lo remitió su médico con sospecha de fracaso terapéutico. Interpretamos el caso como un fenómeno de Choremis, añadiendo al tratamiento 300 mg de etambutol. No pudimos seguir al paciente directamente pero las referencias de su médico fue que evolucionó satisfactoriamente.

Caso 6: R.T.D. niño de 13 años que consulta por cuadro febril, anorexia y mal estado general. La exploración clínica fue normal. El Mantoux con 5 u PPD de 28 mm y la velocidad de sedimentación de 40 mm a la primera hora. En la radiografía inicial de tórax se apreciaban adenopatías hiliares y paratraqueales derechas. Comenzó tratamiento con 600 mg de rifampicina, 300 mg de hidracida y 1.200 mg de etambutol. Rápidamente mejoró el estado general y desapareció la fiebre.

A los tres meses de iniciado el tratamiento reapareció la fiebre y tuvo tos. En la radiografía apareció entonces una imagen de condensación en el segmento posterior del lóbulo superior derecho y un aumento de tamaño de las imágenes adenopáticas.

El tratamiento no se modificó y a los nueve meses, fecha de su última revisión, se encontraba asintomático y la radiografía de tórax era normal.

Caso 7: J.G.G. niño de 7 años que consulta a su médico por cuadro febril y mal estado general. El Mantoux con 5 u PPD

fue de 23 mm y la velocidad de sedimentación de 94 mm a la primera hora. En la radiografía inicial de tórax se apreciaban imágenes adenopáticas hiliares bilaterales. Inició tratamiento con 500 mg de estreptomina y 300 de hidracida. El cuadro clínico mejoró, pero al mes del inicio del tratamiento nuevamente tuvo fiebre, tos y sudoración nocturna.

El paciente lo remitió su médico a nuestras consultas dada la aparente mala evolución del cuadro. Se practicó entonces un cultivo de jugo gástrico con resultado negativo. En la nueva radiografía de tórax existía entonces una disminución de tamaño de la adenopatía hilar derecha pero apareció una imagen infiltrativa atelectásica del lóbulo medio. La adenopatía hilar izquierda aumentó de tamaño pero sin aparecer imágenes parenquimatosas.

Se añadió al tratamiento 450 mg de rifampicina y a los nueve meses el paciente estaba asintomático y la radiografía de tórax era normal.

Caso 8: D.M.V., niño de 3 años no vacunado de BCG y sin antecedentes personales ni familiares de interés. Consulta a su médico por cuadro febril con tos. El Mantoux con 5 u PPD fue de 15 mm y la velocidad de sedimentación de 10 mm a la primera hora. En la radiografía inicial de tórax se apreciaba una imagen adenopática en el hilio izquierdo. Inició tratamiento con 150 mg de rifampicina, 100 mg de hidracida y 400 mg de etambutol. Clínicamente mejora y desaparece la fiebre. Al mes y medio del tratamiento tiene tos y ruidos por el pecho. En el control radiológico aparece una atelectasia del lóbulo superior izquierdo.

El paciente nos fue remitido dada la aparente mala evolución de su proceso. En el cultivo de jugo gástrico que se practicó entonces el resultado fue negativo. El tratamiento se continuó sin modificaciones y a los nueve meses de iniciado el niño estaba asintomático y la radiografía de tórax era normal.

Discusión

La reanudación del cuadro clínico en el curso del tratamiento de un enfermo tuberculoso que evolucionaba con normalidad hasta ese momento es un hecho desconcertante para el médico que, a menudo se pregunta si ha aparecido una sobreinfección, si los gérmenes han adquirido resistencia a la medicación o, finalmente, si el diagnóstico de tuberculosis que se hizo inicialmente era erróneo.

La existencia de este fenómeno fue revelada por Choremis¹, en 1955 en tuberculosis infantil. Ya se había visto que en algunos casos de meningitis tuberculosas tratadas con hidracida se producía un empeoramiento en el curso del tratamiento inicialmente favorable, con reanudación de la fiebre, aumento de la celularidad y turbidez del líquido cefalorraquídeo. Estos casos se hicieron más numerosos cuando se añadió la hidracida a la terapéutica de la meningitis tuberculosa¹.

En los casos descritos por Choremis¹ llamaba la atención la extensión de las sombras que acompañaban a las adenopatías o la aparición de sombras nuevas, generalmente segmentarias o lobares. Esto sugería la posibilidad de la producción de una perforación gangliobronquial, entre otras. Efectivamente en algunos de nuestros casos (casos 3, 4, 5 y 6) la imagen es sugerente y en otros (casos 7 y 8) su aparición se acompañó de tos irritativa o de estridor localizado, lo que hacía suponer la existencia de una alteración bronquial. Desgraciadamente en ninguno de los casos se pudo comprobar dicha per-

foración endoscópicamente por no haberse efectuado la exploración.

En principio, para nosotros, lo más probable es que el empeoramiento registrado en nuestros casos de tuberculosis infantil se deba a perforaciones gangliobronquiales.

Posteriormente a la publicación de Choremis¹ se han descrito casos semejantes en los adultos. Matthay² publicó dos casos de pleuritis aparecidas en el curso de tratamientos específicos. El antibiograma demostró que no se había producido resistencia bacilar a las drogas empleadas. Bobrowitz³ presenta en 1980 siete casos de tuberculosis del adulto en los que se desarrollaron infiltrados progresivos varias semanas después de haber iniciado un tratamiento específico, a pesar de encontrarse los enfermos clínicamente bien y las imágenes radiológicas iniciales estabilizadas o en regresión. El autor pudo descartar que hubiese habido un fallo en la toma de medicación o que hubiese aparecido una infección inespecífica sobreañadida.

La existencia de empeoramientos desconcertantes en algunos casos de tuberculosis, sobre todo de tuberculosis primaria nos parece bien demostrado. Sin embargo, el fenómeno no es conocido habitualmente y por ello es, principalmente, por lo que lo exponemos. También deseamos recalcar que este empeoramiento puede conducir a serias dudas si no se conoce el fenómeno. Así cuatro de nuestros casos (casos 4, 5, 7 y 8) fueron vistos por nosotros a instancias de sus médicos que los trataban porque dudaban incluso del diagnóstico o pensaron que se había añadido otra patología diferente.

Antes de comentar otros aspectos de este fenómeno creemos que es necesario referirse a otro tipo de hechos: el de la prolongación de la fiebre en el tratamiento de los enfermos tuberculosos, hecho que ha sido comentado por varios autores^{4,6}, sin que pueda atribuirse a infección sobreañadida, hipersensibilidad o resistencia a las drogas. Coca y cols.⁶ piensan que la persistencia de la fiebre está causada probablemente por la liberación prolongada de pirógenos endógenos por los mononucleares presentes en el centro de la inflamación y dependen del estado inmunitario del enfermo.

Admitimos que en determinado momento se produce una perforación gangliobronquial, como en nuestros casos, o una extensión de la inflamación específica a la pleura, como en los de Matthay² o al pulmón como en los de Bobrowitz³, queda por saber la causa de esta activación. Una hipótesis sostenida por el mismo Choremis¹ sería que la liberación de endotoxinas bacilares por la destrucción inducida por las drogas sería la responsable del proceso. El que el fenómeno se produzca sobre todo con la hidracida, cuya actividad bactericida es mucho mayor que la de la estreptomina, iría a favor de esta hipótesis. Todos nuestros casos tenían, como rasgo común, el estar en tratamiento

con hidracida. Si esto fuese así deberíamos esperar que el fenómeno fuese aún más frecuente al generalizarse los tratamientos con rifampicina, de mayor actividad bactericida que la hidracida⁷. No tenemos la impresión de que esto sea así aunque el hecho es que, de los ocho casos recogidos durante unos 25 años, cuatro lo han sido en los tres últimos, ya que plena generalización del tratamiento con rifampicina.

Aun siendo la liberación de endotoxinas el factor que produce la aparente agravación, tampoco está clara la razón de que no se produzca inmediatamente al comienzo del tratamiento. En nuestros casos se comprobó en la mayoría el empeoramiento entre la tercera y sexta semana (fig. 1). Los casos de Matthay y Bobrowitz aparecieron entre la tercera y quinta semana y los de Choremis entre la segunda y tercera. Es posible que exista un factor inmunitario, parecido al invocado por Coca⁶ para explicar la aparición de fiebre prolongada en los tuberculosos tratados. En ningún caso se encontraron datos que hiciesen pensar en la aparición de una hipersensibilidad a los medicamentos (rash, eosinofilia, exantemas, etc.). Creemos que no existía tampoco una resistencia bacteriana porque los enfermos mejoraron todos, hasta su curación, con la prosecución del mismo tratamiento que habían comenzado.

Queda la incógnita de si estos casos interpretados como perforaciones gangliobronquiales producidas a pesar del tratamiento, se iban a producir de todas formas, se tratasen o no. Nosotros tenemos recogido un caso de una adenopatía axilar fímica que había permanecido inalterada durante años y sólo se perforó cuando se la trató con hidracida. Es conocido que las adenopatías subcutáneas, si no se reabsorben, tienen tendencia espontánea a la fistulización, pero resulta sorprendente que habiendo permanecido tanto tiempo sin modificarse se perforara a la semana de emplear la droga. En nuestros casos también resulta sorprendente que la medicación, que previamente había mejorado todos los datos clínicos, no hubiese conseguido contener la marcha hacia la perforación.

Por último quedaría por dar una apreciación sobre la frecuencia con que se produce este comportamiento insólito. El que nosotros no encontremos más que ocho casos en 25 años de experiencia parece indicar que no debe de ser muy frecuente. Sin embargo, no es tan seguro cuando se tiene en cuenta que nosotros vemos pocos niños donde por otra parte es en los que ha sido descrito inicialmente. Es también posible que cierto número pueda pasar desapercibido si no se sigue una observación radiográfica frecuente. En efecto, el fenómeno creemos puede sólo manifestarse por un empeoramiento radiológico como ocurrió en nuestro caso número 2.

Resumen

Presentamos una revisión retrospectiva de siete casos de primoinfección y un caso de adenopatía axilar fímica en los que se produjo un empeoramiento clínico-radiológico entre la tercera y sexta semana de iniciado el tratamiento específico. Se discuten las posibilidades diagnósticas y la actitud terapéutica. Se recalca de que se trata un fenómeno transitorio y que no se debe a infección sobreañadida ni resistencia a las drogas.

Summary

PARADOXICAL TUBERCULOUS REACTIVATION DURING TUBERCULOSTATIC TREATMENT: A RETROSPECTIVE STUDY OF EIGHT CHILDREN

The authors present the results of a prospective study including seven children with primary tubercular infection and one with tuberculous axillary adenopathy, who presented with active relapses between the third and sixth weeks after beginning tuberculostatic treatment.

The diagnostic means and therapeutic management are reviewed. The fact that the reactivation was a transitory phenomenon and not due to either re-infection or drug resistance is emphasized.

BIBLIOGRAFIA

1. Choremis CB, Padiatellis C, Zoumboulakis, Yankos D: Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tub and Pul Dis* 1955; 72: 527-536.
2. Matthay AR, Neff TA, Iseman MD: Tuberculous pleural effusions developing during chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 469-472.
3. Bobrowitz ID: Reversible roentgenographic progression in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 735-742.
4. Berger HW, Rosenbaum I: Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 140-143.
5. Kiblawski SSO, Jay SJ, Stonehill RB, Norton J: Fever response of patients on therapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir* 1981; 123: 20-24.
6. Coca A, Font J, Ingelmo M, Balcells A, Picado C, Torres A: Prolonged fever in patients treated for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 205: 124.
7. Mitchison DA, Dickinson JM: Mecanismos bactericidas en la quimioterapia de corta duración. *Boletín de la UICT* 1978; 53: 263-268.