



Reactivación de tuberculosis en pacientes oncológicos. Caso clínico

César Daniel Alonso-Bello,* Paula Anel Cabrera-Galeana,**
Fernando Lara-Medina,** José Manuel Conde-Mercado***

RESUMEN

Introducción: El cáncer y la tuberculosis (TB) representan un problema de salud pública mundial, su asociación es rara. En la historia natural de la TB, la infección *Mycobacterium tuberculosis* (MT) puede curarse, permanecer activa y latente (TBL). El cáncer puede ser una causa no reconocida de reactivación de TB, su conocimiento y sospecha es de gran importancia para diagnosticar la TBL y considerar profilaxis con isoniazida para prevenir su reactivación. Presentamos este caso para revisar conceptos actuales y el manejo de TBL en asociación con cáncer. **Caso clínico:** Mujer de 62 años de edad portadora de diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de mama etapa clínica IV, al segundo ciclo de quimioterapia paliativa acude a urgencias con hematuria y síntomas respiratorios, se diagnostica tuberculosis diseminada (genitourinaria, pulmonar y gástrica). **Conclusiones:** La sospecha de TBL es de gran importancia para prevenir una reactivación en el paciente oncológico.

Palabras clave: Tuberculosis latente, *Mycobacterium tuberculosis*, cáncer, inmunosupresión.

ABSTRACT

Introduction: Cancer and tuberculosis (TB) are a global public health problem, their association is rare. In the natural history of TB, *Mycobacterium tuberculosis* (MT) infection can heal, remain active and latent (TBL), cancer may be an unrecognized cause of TB reactivation, its knowledge is of great importance to suspect and diagnose TBL, and consider prophylaxis with isoniazid to prevent its reactivation. We present the case to review current concepts and the management of TBL in association with cancer. **Case report:** A 62-year-old woman with type 2 diabetes mellitus and stage IV clinical breast cancer, on the second cycle of palliative chemotherapy, presented to urgency with hematuria and respiratory symptoms, diagnosed as disseminated tuberculosis (genitourinary, pulmonary and gastric). **Conclusions:** The suspicion of TBL is of great importance to prevent a reactivation in the cancer patient.

Key words: Latent tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, cancer, immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

El cáncer y la tuberculosis representan un problema de salud pública mundial cuya asociación es rara.¹ En la historia natural de la enfermedad de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* puede haber tres escenarios:²

eliminación de la bacteria, enfermar o permanecer como tuberculosis latente (TBL), condición que puede ocurrir en 30%,³ en los primeros dos años y reactivarse por múltiples factores patológicos (Cuadro 1).⁴ No se considera al paciente oncológico como factor de riesgo en la reactivación de la TBL, es racional considerar que debido a su estado de desnutrición y a las terapias para su tratamiento se condiciona su reactivación,^{5,6} principalmente en neoplasias del sistema respiratorio y hematológicas.^{1,7} La TBL se define⁸ como la sensibilización medible de *Mycobacterium tuberculosis* en ausencia de manifestaciones de la enfermedad: fiebre, calosfríos, sudores nocturnos, pérdida de peso, tos, hemoptisis e imágenes radiográficas sospechosas a nivel torácico. La reactividad inmunitaria se determina mediante

* Departamento de Medicina Interna, Hospital Juárez de México.

** Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología México.

*** Dirección de enseñanza, Hospital Juárez de México.

Secretaría de Salud, Ciudad de México, México.

Recibido: 15/05/2017. Aceptado para publicación: 30/05/2017.

Cuadro 1. Grupos de riesgo de reactivación de tuberculosis latente.

- Pacientes VIH positivos
- Pacientes con hemodiálisis
- Tratamiento anti TNF para enfermedades autoinmunes sistémicas
- Pacientes trasplantados

la prueba dérmica de tuberculina o la liberación sérica de interferón gamma.⁴ Está descrita la búsqueda de TBL en el paciente oncológico y si la prueba dérmica de tuberculina resulta en más de 5 mm de induración, puede considerarse la profilaxis con isoniácida⁶ para prevenir su reactivación.

El objetivo de presentar este caso clínico es revisar conceptos actuales de la asociación de cáncer y tuberculosis.

CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años de edad, portadora de diabetes mellitus de 15 años de evolución bajo control con insulina de acción intermedia y diagnóstico de adenocarcinoma de conductos infiltrantes de la glándula mamaria izquierda estadio clínico IV por metástasis óseas, SBR 7 (3 + 3 + 1), receptores hormonales negativos, Her2Neu positivo y Ki67 40%. En el segundo ciclo de quimioterapia paliativa a base de 5-fluoracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC) a dosis de 500 mg/m², 50 mg/m² y 500 mg/m² respectivamente. Acude a urgencias con hipoglucemia, hematuria macroscópica y lesión renal aguda AKIN III. En un urocultivo se documentan bacilos Gram negativos considerándose bacteriuria asintomática. Cuarenta y ocho horas posteriores a su ingreso se agrega un cuadro de neumonía asociada a cuidados de la salud que respondieron a manejo antibiótico empírico con cefepime 2 g/8 h y ciprofloxacino 400 mg/12 h por siete días con adecuada respuesta a tratamiento y sin aislamiento de microorganismos en cultivos, se decide alta por mejoría y se programa tercer ciclo de quimioterapia FAC en los 21 días próximos. Al mes siguiente presenta nuevo evento de hematuria macroscópica total, sin evidencia de formación de coágulos acompañada de polaquiuria creciente e indolora. Se inicia búsqueda de tuberculosis genitourinaria por la presencia de piuria estéril, ya que nuevamente se evidencian urocultivo negativo y piocitos 10-12 por campo en el examen general de orina con resultado de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativo para *Mycobacterium tuberculosis*. En los últimos dos meses la paciente había presentado tos sin expectoración en accesos y sin predominio de horario, la radiografía de

tórax reveló sólo patrón nódulo reticular diseminado por los factores de riesgo, se solicitó baciloscopia en expectoración, la cual reveló muestra no adecuada. Reinició tratamiento sistémico por oncología médica después de dos ciclos completos de FAC ahora con paclitaxel y trastuzumab (semanal) ante la evidencia de progresión de la enfermedad. La paciente mostró sintomatología digestiva inespecífica con dispepsia como síntoma principal. Es sometida a lavado gástrico por la mala muestra obtenida por baciloscopia en esputo, resultando positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por técnica de Ziehl-Neelsen. Tras el resultado se documentó tuberculosis pulmonar. Recibió fase intensiva de tratamiento antifímico, al finalizar reinició trastuzumab hasta completar un año. Terminó el tratamiento de sostén antifímico. Ingresó de nuevo a hospitalización por síntomas respiratorios con sospecha de neumonía asociada a cuidados de la salud de repetición. Ante los antecedentes y factores de riesgo de la paciente como diabetes mellitus, progresión de lesión renal aguda a enfermedad renal crónica y padecimiento oncológico se inició nuevamente búsqueda de tuberculosis pulmonar (Figura 1).

DISCUSIÓN

La TBL está bien definida y un tercio de la población la padece y es un grupo susceptible de reactivación que puede ocurrir en 15% y aumenta en grupos de alto riesgo cuya respuesta inmunológica está comprometida, al igual que en el paciente oncológico, la asociación de cáncer y TB es rara. La reactivación de la enfermedad es difícil de distinguir clínicamente de una reinfección que la bacteria logra, en un ambiente propicio los genes *rpf* se activan, hacen que la bacteria abandone su estado de latencia y vuelva a entrar en fase de crecimiento.

Evasión inmunológica, latencia y reactivación de *Mycobacterium tuberculosis*

Las respuestas inmunológicas de reconocimiento de la bacteria están perfectamente descritas. Se han propuesto tres mecanismos de evasión: impedimento de la fusión fagosome-lisosome, resistencia contra intermediarios de nitrógeno y óxido nítrico reactivos e interferencia con la presentación de antígeno CMH clase II.

M. tuberculosis evade la destrucción mediante el impedimento de la maduración de fagosomas y previene su fusión con lisosomas. Inicialmente se creía que la bacteria producía amonio, usando ureasa para bloquear el proceso de maduración; sin embargo, *M. Bovis* cuyo gen para producir ureasa ha sido bloqueado continúa

inhibiendo la fusión. Evidencias recientes sugieren que *M. Tuberculosis* contiene fagosomas que conservan el marcador endosomal temprano Rab5 más tiempo de lo normal y así se tiene una falla para reclutar a Rab7, lo cual

evita la fusión con lisosomas. El fagosoma parece conservar marcadores derivados de la membrana plasmática, lo que permite la adquisición de nutrientes como hierro a través de la bacteria (Figura 2).

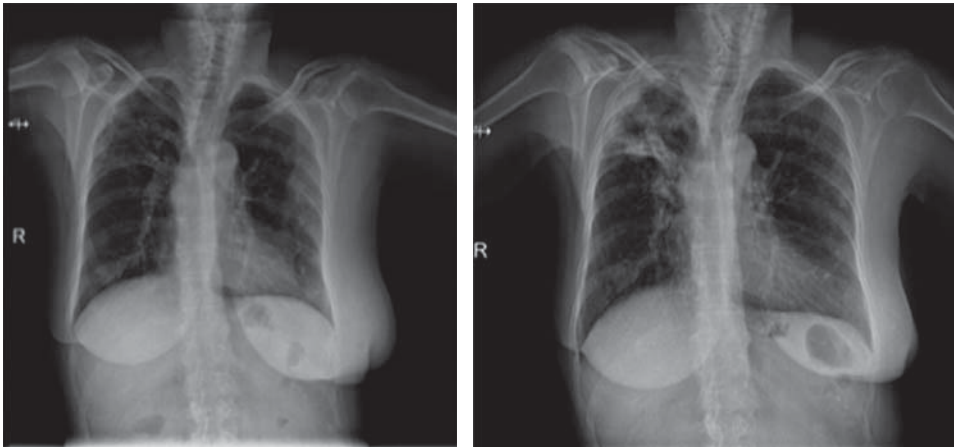
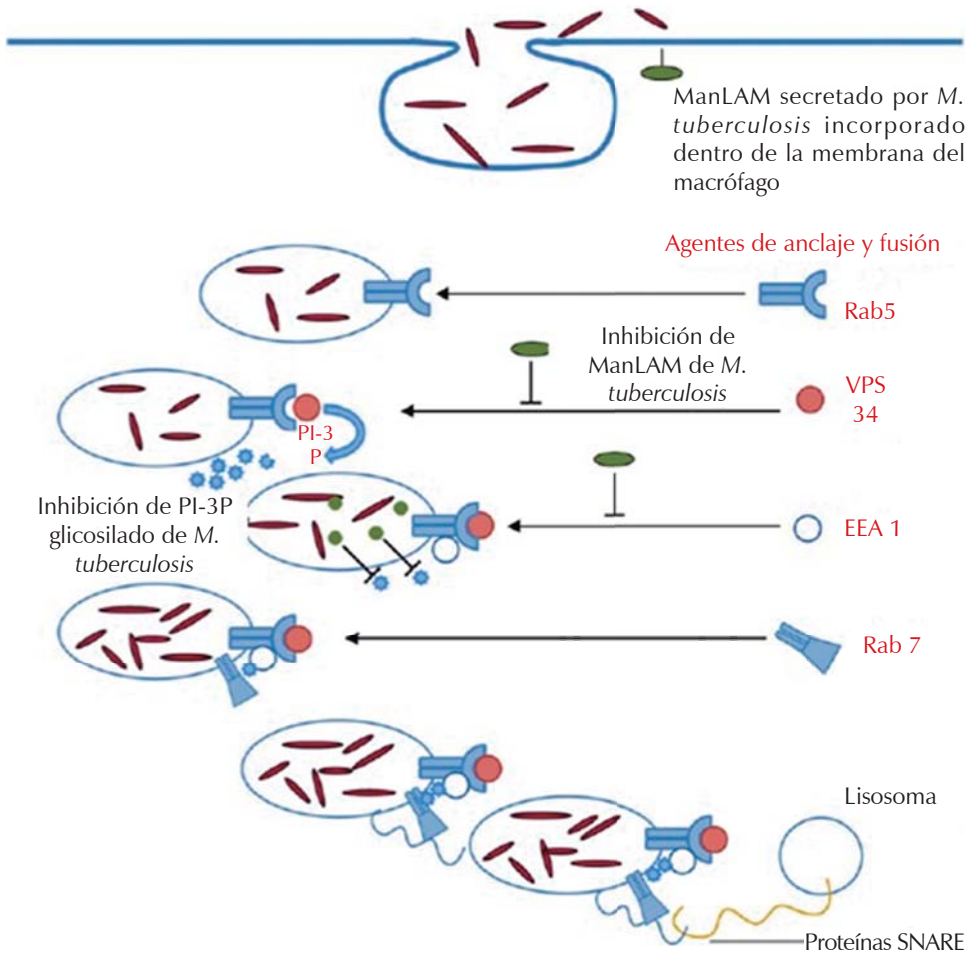


Figura 1.

Radiografías comparativas antes (izquierda) y después (derecha) de última hospitalización de la paciente, son evidentes los cambios radiográficos a nivel apical en pulmón derecho.



Modificado de: Gupta A et al. Immunobiology 2012; 217(3): 363-74.

Figura 2.

Inhibición de la fusión del fagosoma-lisosoma por *M. tuberculosis*. La bacteria es internalizada en vesículas llamadas fagosomas. *M. tuberculosis* impide la fusión del fagosoma-lisosoma interfiriendo con el reclutamiento de las moléculas en la membrana del fagosoma.

M. tuberculosis no está capacitada para sobrevivir en macrófagos activados con interferón gamma producido por las células T. La producción de intermediarios reactivos de nitrógeno tóxicos a través de óxido nítrico sintasa tipo 2 (NOS2) es dependiente de vías desencadenadas por interferón gamma, que es otro mecanismo antimicrobiano disponible en los macrófagos.

En *M. Tuberculosis* el gen *ahpC* codifica la subunidad C de hidropéroxido reductasa, esta enzima en *M. Tuberculosis* ha demostrado proteger las células de mamíferos de la toxicidad por intermediarios de nitrógeno reactivo. *AhpC* forma un complejo antioxidante con peroxidasa y reductasa de peroxinitrito, junto con dihidrolipoamida deshidrogenasa, dihidrolipoamida succiniltransferasa y tioredoxina-like *AhpD* y así evita el proceso de toxicidad por especies reactivas de nitrógeno.

La infección por *M. Tuberculosis* reduce la expresión de CMH de clase II en las células presentadoras de antígeno y disminuye la presentación de antígenos a los linfocitos T, además la bacteria parece inhibir la regulación al alza inducida por interferón gamma de la expresión de CMH de clase II en células presentadoras de antígeno infectadas. La expresión de moléculas de CMH clase I parece no verse afectada por la infección.⁹

Es posible que la capacidad para inhibir la fusión del fagosoma-lisosoma interfiera también con el procesamiento del antígeno. *M. Tuberculosis* está capacitada también para regular a la baja la expresión de CIITA (transactivador de clase II) y así inhibir la expresión de CMH clase II. Lo anterior se correlaciona con la capacidad de la bacteria para interferir con un proceso intracelular de co-localización de la moléculas CMH clase II y el antígeno durante la carga del péptido.^{10,11}

La reactivación de la enfermedad es difícil de distinguir clínicamente de una reinfección. La reactivación de la enfermedad con frecuencia se desencadena cuando la respuesta inmunológica del hospedero es deprimida o suprimida. Un grupo de proteínas llamadas factores promotores de resucitación (*rpf*) parecen ser importantes en la reactivación, la delección de los genes que los codifican ha demostrado que vuelven a la bacteria incapaz de reactivarse una vez que es controlada por el hospedero. *M. Tuberculosis* tiene cinco factores *rpf*. Se presume que estas proteínas actúan hidrolizando peptidoglicano, una vez que la bacteria obtiene un ambiente propicio, los genes *rpf* se activan para hacer que la bacteria abandone su estado de latencia y vuelva a entrar en fase de crecimiento.

Reactivación de tuberculosis durante el tratamiento de cáncer

En la literatura existen diversos reportes de caso de reactivación de tuberculosis pulmonar en pacientes con inmunosupresión o en pacientes en tratamiento oncológico.

Riesgo de tuberculosis en pacientes con cáncer

El tratamiento de la población con infección latente por *M. tuberculosis* es un componente esencial del control de la tuberculosis en países desarrollados; no obstante, en países en vías de desarrollo la frecuencia de la enfermedad es mayor. La ATS (*American Thoracic Society*) y CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ha reconocido desde 1970 que el cáncer incrementa el riesgo de tuberculosis, con mayor frecuencia en leucemias y enfermedad de Hodgkin. Gracias a las nuevas terapias sistémicas ha incrementado la supervivencia global de gran número de personas en riesgo de tuberculosis.

De 1980 a 2004 el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en Nueva York realizó el diagnóstico de 290 pacientes oncológicos con tuberculosis confirmada microbiológicamente, de éstos 103 desarrollaron tuberculosis. La incidencia de tuberculosis fue mayor entre pacientes con condiciones hematológicas subyacentes y varió significativamente de acuerdo con el país de nacimiento: 139 pacientes nacidos en Estados Unidos versus 533 nacidos fuera ($p < 0.0001$), en 92 pacientes (89%) la tuberculosis fue sólo pulmonar y cinco pacientes tuvieron linfadenitis.¹²

En 1990 se redefinió el resultado de una prueba de tuberculina, se recomendó tratamiento antifímico para personas con induración de 10 mm asociada a enfermedades hematológicas, patologías de malignidad y uso previo de esteroides. Los pacientes trasplantados tienen la recomendación de iniciar con más de 5 mm.

Por lo anterior, se considera que los pacientes con mayor riesgo de padecer tuberculosis o reactivación de la misma durante el padecimiento oncológico principal son aquellos con patología hematológica maligna.¹³

En la literatura son escasos los reportes de reactivación de tuberculosis durante el tratamiento con terapia sistémica en pacientes con tumores sólidos malignos. En 2005 Kim et al. analizaron de forma retrospectiva una población de pacientes de Corea con diagnóstico de tuberculosis detectada durante quimioterapia o un mes posterior al término de la misma, se excluyeron casos de tuberculosis multirresistente, así como pacientes con



infección por VIH, silicosis, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o tratamiento inmunosupresor con corticosteroides incluidos en el régimen de quimioterapia. El diagnóstico de tuberculosis se estableció por hallazgos clínicos, bacteriológicos o patológicos, para el estudio se reclutaron 24 pacientes con cáncer y tuberculosis y 48 controles con sólo tuberculosis (87.8% versus 79.2% en pulmón como principal sitio). Se encontró que el cáncer gástrico avanzado fue la patología maligna más asociada (41.7%), probablemente como consecuencia de la alta incidencia en la región y el cáncer de mama se identificó en 8.3% con el mismo porcentaje que la leucemia (8.3%). La presencia de cicatrices previas a nivel pulmonar en la radiografía de tórax se asoció a la aparición de nuevas lesiones pulmonares en los pacientes ($p = 0.007$), lo cual sugiere que en el desarrollo de tuberculosis por reactivación, la quimioterapia es un factor de riesgo. No fue posible considerar diferencias en el curso clínico de la tuberculosis en pacientes con tratamiento oncológico como se describe en múltiples series de casos asociados a mayor fatalidad.¹⁴

El centro de cáncer MD Anderson en Houston analizó su población de 1990 a 2000, De la Rosa et al. evaluaron 30 pacientes oncológicos, VIH seronegativos con tuberculosis activa.

Se detectaron inmigrantes (60%) con patología maligna hematológica (63%) y fiebre como principal manifestación clínica (97%). Observaron que la frecuencia de presentación de tuberculosis activa fue de 0.2/1,000 nuevos pacientes con diagnóstico de cáncer y 1.3/1,000 con nuevo diagnóstico de leucemia. Cinco de 19 pacientes con enfermedad pulmonar tuvieron derrame pleural de forma concomitante, la tuberculosis pleural estuvo presente en 10% de los mismos. Se identificaron BAAR en 35% de las muestras de lavado bronquioalveolar en el examen citológico. Cabe mencionar que los cuatro pacientes que recibieron dosis altas de corticosteroides (> 15 mg/día equivalentes a prednisona) fallecieron a pesar de la terapia antimicrobiana apropiada, en comparación con sólo dos muertes en 25 pacientes sin terapia a base de esteroides ($p < 0.001$, OR 8.67). La respuesta fue favorable al tratamiento en pacientes con tuberculosis activa que no habían recibido dosis sistémicas altas de esteroides.¹⁵

En pacientes con cáncer gástrico existen reportes del aumento de riesgo, sobre todo en pacientes con gastrectomía al perder la barrera de protección gástrica. Huang et al. realizaron en 2010 un estudio de cohorte retrospectivo de 2000 a 2006 con datos de 2,215 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico y observaron

que en pacientes con cáncer gástrico sin historia de gastrectomía y sin tratamiento previo para tuberculosis, la incidencia total de tuberculosis de nuevo inicio fue de 788 por 100,000 personas/año. En comparación con la población general la incidencia estandarizada por edad-sexo en cáncer gástrico fue de 134.3 (SIR: 2.11 $p < 0.05$). La gastrectomía fue un factor de riesgo significativo de la incidencia de tuberculosis activa (SI 159 (IC 95%, 80-237, SIR: 2.5, $p < 0.05$), la quimioterapia por sí sola no tuvo significancia estadística como factor de riesgo. El análisis multivariable reveló que la edad, género masculino, tratamiento antituberculoso previo y gastrectomía son factores de riesgo significativos.¹⁶

Analizando el caso de nuestra paciente y a pesar de encontrarse en quimioterapia, este factor por sí solo no fue suficiente para asociar el aumento en la incidencia de tuberculosis. Sin embargo, los factores como desnutrición e inmunosupresión por sí mismos elevan la frecuencia de la reactivación de la infección por *Mycobacterium spp*, por lo tanto es esencial analizar el mecanismo inmunológico que predispone a la reactivación en este tipo de pacientes.

Manejo de latencia y recomendaciones

En la actualidad las guías de manejo hacen recomendaciones puntuales para la prevención de reactivación de la infección por *M. Tuberculosis*.

El objetivo primario es proveer terapia preventiva a personas identificadas con riesgo de tuberculosis.

En el proceso de selección de un régimen terapéutico preventivo la mayor evidencia sugiere que isoniacida por 12 meses es una opción, si necesitamos una opción más corta podemos utilizar rifampicina más isoniacida por tres meses, ambas recomendaciones con nivel de evidencia A.

Algunas guías recomiendan regímenes de isoniacida por nueve meses o cuatro meses de rifampicina sola con nivel de evidencia C, aunque es necesario individualizar a cada paciente tomando en cuenta los ya conocidos efectos secundarios de los fármacos antituberculosos y la frecuencia de su reactivación mencionada previamente en pacientes con cáncer.

En el caso que nos ocupa, la presentación y sintomatología principal en nuestra paciente fue urinaria.

La infección es confirmada por BAAR en jugo gástrico y el tratamiento se inicia para manejo de tuberculosis diseminada. La paciente muestra en la última hospitalización sintomatología respiratoria con presencia de cambios radiográficos, sugestivos de infección previa por tuberculosis, por lo cual es reingresada para descartar reactivación de la enfermedad.

Con la revisión de la evidencia es posible argumentar que la quimioterapia por sí misma no es un factor de riesgo que modifique clínicamente la presentación de la infección por tuberculosis; sin embargo, no es el único punto a tomar en cuenta para considerar la reactivación de la enfermedad. Para este caso en particular, la diabetes mellitus, la pérdida de peso y un hipotético estado de inmunosupresión así como el uso de esteroides son factores suficientes de riesgo de reactivación. Encontramos pocos casos descritos en la literatura asociados a cáncer de mama.¹⁷

CONCLUSIONES

Hasta el día de hoy no existe indicación de realizar pruebas de detección de forma generalizada a toda la población oncológica; no obstante, es importante llevar a cabo la prueba de tuberculina cutánea en pacientes con factores de riesgo identificados, ya que si bien a pesar del tratamiento quimioterapéutico la expresión clínica de la tuberculosis no se altera, la mortalidad asociada a la tuberculosis por sí misma y las secuelas de la enfermedad afectan directamente al paciente.

REFERENCIAS

1. Seo GH, Kim MJ, Seo S, Hwang B, Lee E, Yun Y, et al. Cancer-specific incidence rates of tuberculosis: A 5-year nationwide population-based study in a country with an intermediate tuberculosis burden. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(38): e4919.
2. Fogel N. Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95(5): 527-31.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. [Consultado abril de 2017] URL Available in: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.
4. Sauzullo I, Vullo V, Mastroianni CM. Detecting latent tuberculosis in compromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 28(3): 275-82.
5. Simonsen DF, Farkas DK, Horsburgh CR, Thomsen RW, Sørensen HT. Increased risk of active tuberculosis after cancer diagnosis. *J Infect* 2017; 74(6): 590-8.
6. Vento S, Lanzafame M. Tuberculosis and cancer: a complex and dangerous liaison. *Lancet Oncol* 2011; 12(6): 520-2.
7. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Aerodigestive tract, lung and haematological cancers are risk factors for

tuberculosis: an 8-year population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15(1): 125-30.

8. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection--Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95(4): 373-84.
9. Gupta A, Kaul A, Tsolaki AG, Kishore U, Bhakta S. *Mycobacterium tuberculosis*: immune evasion, latency and reactivation. *Immunobiology* 2012; 217(3): 363-74.
10. Mack U, Migliori G, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. Tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009; 33(5): 956-73.
11. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010; 185(1): 15-22.
12. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11): 1592-5.
13. Jacobs RE, Gu P, Chachoua A. Reactivation of pulmonary tuberculosis during cancer treatment. *Int J Mycobacteriol* 2015; 4(4): 337-40.
14. Kim DK, Lee SW, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS, et al. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. *Chest* 2005; 128(4): 2218-22.
15. De La Rosa GR, Jacobson KL, Rolston KV, Raad II, Kontoyiannis DP, Safdar A. *Mycobacterium tuberculosis* at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8): 749-52.
16. Huang SF, Li CP, Feng JY, Chao Y, Su WJ. Increased risk of tuberculosis after gastrectomy and chemotherapy in gastric cancer: a 7-year cohort study. *Gastric Cancer* 2011; 14(3): 257-65.
17. Ito K, Fujimori M, Shingu K, Hama Y, Kanai T, et al. Pulmonary tuberculosis in a patient receiving intensive chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast J* 2005; 11(1): 87-8.

Solicitud de sobretiros:

Dr. César Daniel Alonso-Bello
Departamento de Medicina Interna,
Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,
Col. Magdalena de las Salinas, 07760,
Del. Gustavo A. Madero,
Ciudad de México, México.
Tel: 5747-7560, extensión 7633
Correo electrónico: cesar_alonso86@hotmail.com