

Tuberculosis y lupus eritematoso sistémico ¿cuál mimetiza a cuál?

Dr. Marco A. Yamazaki-Nakashimada,* Dra. Edith González-Serrano,* Dr. José Luis Castañeda-Narváez**

RESUMEN

Tradicionalmente la tuberculosis (TB) y el lupus eritematoso sistémico (LES) se conocen como "las grandes simuladoras". La relación que guardan entre sí estas dos enfermedades es compleja y en muchas ocasiones comparten manifestaciones. En el presente estudio se revisan los puntos de convergencia de las dos enfermedades, incluyendo factores genéticos, inmunológicos, farmacológicos y clínicos.

Palabras clave: Tuberculosis, lupus eritematoso sistémico, manifestaciones clínicas, farmacológicos, genéticos.

ABSTRACT

Traditionally tuberculosis and systemic lupus erythematosus are known as "the great mimickers". The relation between both diseases is complex, and they frequently share clinical manifestations. In this article we review the overlapping features of the two diseases, including genetic, immunologic, pharmacologic and clinical features.

Key words: Tuberculosis, systemic lupus erythematosus, clinical manifestations, pharmacologic, genetic.

Tradicionalmente la tuberculosis (TB) y el lupus eritematoso sistémico (LES) se conocen como "las grandes simuladoras". Este sobrenombre deriva de su gran variedad de manifestaciones clínicas y formas de presentación. Ambas enfermedades son sistémicas por lo que es frecuente que se incluyan en la lista de diagnósticos diferenciales de innumerables patologías. Lo más importante es que ambas enfermedades difieren en su etiología; la primera es de naturaleza infecciosa y la segunda es autoinmune.

La TB es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. Se estima que un tercio de la población se encuentra infectada y causa la muerte de millones de personas, sobre todo en los países en vías de desarrollo¹. El agente etiológico es *Mycobacterium tuberculosis* cuyo habitat favorito es el interior de los macrófagos. Los síntomas que pueden presen-

tarse en la TB son muy variados y pueden originarse prácticamente en cualquier aparato o sistema del organismo.

El LES se presenta en 1:2000 individuos, con mayor frecuencia en las poblaciones afroamericana e hispana^{2,3}. Se le considera como la enfermedad autoinmune sistémica por excelencia y al igual que la TB, causa una amplia gama de síntomas. Ambas entidades frecuentemente comparten manifestaciones por lo que en ocasiones es difícil diferenciarlas. Por otro lado, ambas pueden coexistir, habitualmente por reactivación de la TB como complicación del tratamiento inmunosupresor en el LES.

En general el LES es más grave en la edad pediátrica que en la edad adulta⁴. La TB podría tener un componente genético responsable de la diferencia entre la niñez y los adultos: en los niños pequeños la TB se disemina por vía hematogena; en los adultos generalmente la infección suele limitarse al pulmón⁵.

Desde el punto de vista genético, ciertos polimorfismos del gen del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) favorecen la autoinmunidad por un lado y por el otro protegen contra tuberculosis, es decir, hay una relación inversa^{6,7}. En los defectos en la respuesta inmune (inmunodeficiencias primarias o VIH), hay susceptibilidad a las infecciones y también para presentar autoinmunidad, como por ejemplo la enfermedad granulomatosa crónica, caracterizada

* Servicio de Inmunología Clínica

** Servicio de Infectología

Instituto Nacional de Pediatría

Correspondencia: Dr. Marco A. Yamazaki-Nakashimada. Servicio de Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. correo electrónico: yzki71@yahoo.com.mx

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: noviembre, 2006.

por una fagocitosis defectuosa y susceptibilidad para las infecciones por micobacterias y para desarrollar lupus⁸⁻¹⁰. En el caso de deficiencias de complemento representada por la deficiencia de la lectina de unión a manosa (MBL), ésta protege contra la TB, pero parece favorecer el desarrollo de LES^{11,12}. Recientemente se informó que existían autoanticuerpos contra el interferon- γ , una citosina imprescindible para el control de la tuberculosis, en una paciente con enfermedad autoinmune órgano específica (hipotiroidismo y diabetes tipo 1) que condujo al desarrollo de TB diseminada¹³.

La interrelación entre el LES y la TB es compleja; se ha implicado a las micobacterias como inductoras de procesos autoinmunes, como artritis autoinmune en ratones; artritis en humanos que reciben inmunoterapia con BCG; capacidad de reacción cruzada entre autoanticuerpos de LES y proteínas de choque térmico 70kDa de *M. tuberculosis*; elevada prevalencia de autoanticuerpos en pacientes con TB pulmonar¹⁴⁻¹⁹. En el presente artículo se aborda la relación que guardan estas dos enfermedades y sus puntos de convergencia. La intención principal es presentar al clínico el dilema diagnóstico en los pacientes con estas patologías.

Síntomas constitucionales. Ambas enfermedades pueden presentarse con fiebre de origen desconocido. Los pacientes con LES o con TB cursan con síntomas inespecíficos como fiebre, pérdida de peso y fatiga, en ocasiones como manifestación única. En la TB, la manifestación sistémica más frecuente es la fiebre de bajo grado, que se eleva conforme progresa la enfermedad. Es característico que la fiebre sea de predominio vespertino y que al disminuir haya sudación profusa, habitualmente nocturna^{20,21}.

Manifestaciones dermatológicas. Desde las primeras descripciones de ambas enfermedades se ha señalado que hay sobreposición de algunas características. Hasta el siglo XIX las manifestaciones cutáneas de ambas enfermedades se incluían en una misma entidad, pero en 1851 Cazenave introdujo el término lupus eritematoso y Kaposi, el de lupus discoide y diferenció la enfermedad del lupus vulgaris, que era el nombre que se daba a la TB cutánea²². En 1888 Hutchinson describió diferencias más importantes entre las variedades de la familia de "lupus"; hizo énfasis en la mayor frecuencia del lupus eritematoso en el género

femenino, su mayor fatalidad, la simetría y tendencia a ser una afección cutánea simétrica, a diferencia del lupus vulgaris, que afecta más frecuentemente a niños, sin predominio de género, su distribución asimétrica y rara vez fatal²².

Las manifestaciones cutáneas en el LES ocurren en 50 a 80% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en 85% durante el curso de la enfermedad. Tan relevantes han sido sus manifestaciones cutáneas que tres de los 11 criterios son manifestaciones cutáneas: rash malar, fotosensibilidad y lupus discoide. Este último se caracteriza por placas eritematosas bien definidas, con escamas adherentes en las áreas expuestas al sol; pueden formar cicatrices atróficas o hipopigmentadas. Los sitios que más se afectan son cara y cuello; a veces otras regiones²³.

La TB puede tener diversas manifestaciones cutáneas; una de ellas es la conocida como lupus vulgaris, que puede simular las lesiones del lupus eritematoso discoide. Esta forma se debe a una fuente endógena de TB diseminada por vía hematogena, linfática o por extensión contigua. A diferencia del LES, tiende más a causar úlceras. El examen histopatológico muestra granulomas con áreas de necrosis caseosa, escasos bacilos que a veces no pueden observarse. Por el contrario, los granulomas como manifestación cutánea de LES son sumamente raros^{24,25}.

Manifestaciones pulmonares. Aparecen en 25 a 75% de los casos de LES; la principal es la pleuritis, seguida de neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar y neumotórax²⁶, cuya causa principal es la vasculitis pulmonar. Los pacientes sufren dolor torácico y síntomas respiratorios. Sus radiografías de tórax muestran infiltrados alveolares uni o bilaterales y derrame pleural. Rara vez hay hemorragia pulmonar: 1.5 a 3.7% de los pacientes con LES, pero causa la muerte en 40 a 90% de los pacientes. La neumonitis lúpica se ha confundido con tuberculosis pulmonar²⁷.

En los EE.UU. la TB pleural representa 5% de todos los casos. El derrame tuberculoso puede acompañar a la TB pulmonar temprana, a la forma crónica o a la TB miliar²⁰. Sus manifestaciones no difieren de la afección lúpica, ya que se presenta también con tos, dolor torácico, disnea y fiebre. Los cultivos son positivos en 40% de los casos. Los niveles elevados de adenosin

desaminasa en el líquido pleural tienen un alto grado de sensibilidad para su diagnóstico. Es frecuente la hemoptisis leve durante la infección aguda; en casos avanzados puede ocurrir hemoptisis masiva.

Manifestaciones en órganos linfáticos. Los ganglios linfáticos en diversas localizaciones, sobre todo cervicales, se ven aumentados de volumen en cerca del 60% ²⁸ en el LES. Histopatológicamente hay hiperplasia folicular linfoide con necrosis coagulativa. A diferencia de la TB, la adenopatía hilar en el LES es infrecuente. Las adenomegalias se resuelven rápidamente con el uso de esteroides ²⁹. La linfadenitis tuberculosa es la forma de infección extrapulmonar más frecuente; habitualmente es palpable e indolora, casi siempre sin fiebre^{20,30,31}. En la TB, la linfadenopatía hilar y paratraqueal son muy frecuentes. Si hay linfadenopatía es frecuente que el PPD sea positivo.

Manifestaciones renales. La nefritis en el LES ocurre en 50 a 55% de los pacientes, la mayoría (90%) en el primer año en que se estableció el diagnóstico. Se caracteriza por un síndrome nefrótico o nefrítico con hematuria, proteinuria y cilindruria ^{2,32}, pero muchas veces la afección es silente. Cursa con anticuerpos antiDNA nativo (de doble cadena): tiene sensibilidad hasta del 95% ².

Las manifestaciones renales en la TB pueden deberse a la infección directa del riñón o a consecuencia de amiloidosis ³⁰. A diferencia de los pacientes con LES, la TB causa disuria y dolor en el flanco; sin embargo, más del 90% de los pacientes es asintomático y tienen piuria estéril con o sin hematuria. Se han descrito casos infrecuentes de síndrome nefrótico o glomerulonefritis por complejos inmunes secundarios a infección por *M. tuberculosis* ³³⁻³⁵. Las radiografías muestran calcificación renal y en los varones, calcificación de la próstata, de la vesícula seminal y de los vasos deferentes ³⁰. El PPD suele ser positivo. Ante la sospecha diagnóstica, la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes en orina es de gran utilidad.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Más de 90% de los pacientes con LES sufre artritis simétrica o asimétrica, de grandes y pequeñas articulaciones que pueden causar rigidez matutina; las articulaciones de la mano y de las rodillas son las más afectadas; en 20 a 30% hay mialgias.

La TB también puede causar manifestaciones musculoesqueléticas; la TB osteoarticular es la cuarta manifestación extrapulmonar más frecuente después de la pleural, la linfática y la genitourinaria. La TB articular habitualmente es una monoartritis lentamente progresiva de cadera o rodilla, sin síntomas sistémicos ³⁷. Sin embargo, hay muchas más manifestaciones musculoesqueléticas como miositis, paniculitis, osteomielitis, dactilitis o espondilitis ³⁷⁻³⁹. La artrocentesis con cultivos del líquido sinovial para micobacteria, da resultados positivos en 80% de los pacientes y continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico ^{37,38}.

Para complicar el problema diagnóstico, la TB es capaz de inducir una artritis reactiva, conocida como enfermedad de Poncet, caracterizada por una poliartritis inflamatoria aséptica en presencia de TB pulmonar. Tiende a afectar rodillas, tobillos y codos ⁴⁰⁻⁴².

Manifestaciones hematológicas. Se presenta anemia, leucopenia y trombocitopenia en 50 a 75% de los pacientes con LES. La anemia es sobre todo normocítica normocrómica, que evoluciona a la forma microcítica hipocrómica ². La prueba de Coombs es positiva hasta en 30 a 40% de los pacientes con anemia, aunque sólo se demuestra hemólisis activa en 10% de ellos. La trombocitopenia inicial ocurre en 15% o más de los niños. Los pacientes con púrpura trombocitopénica autoinmune tienen riesgo de desarrollar LES. Casi el 100% de los pacientes con síndrome de Evans, púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica, desarrolla LES. Existe leucopenia con linfopenia en 20 a 40% de los pacientes con LES, menos frecuentemente neutropenia ⁴³.

La TB al igual que el LES, frecuentemente causa anemia normocítica normocrómica. En la formailiar habitualmente hay leucocitosis. La TB también es capaz de causar anemia hemolítica autoinmune, lo cual podría complicar el diagnóstico ⁴⁴⁻⁴⁷. Se han descrito casos en los cuales concomitantemente existe púrpura trombocitopénica autoinmune ⁴⁸⁻⁵⁰; por ello la presencia de ciertas alteraciones autoinmunes no excluye el diagnóstico de TB.

Manifestaciones cardíacas. En el LES las principales manifestaciones cardíacas son la pericarditis y el derrame pericárdico en 15 a 25% ². La TB también es capaz de producir pericarditis, por diseminación a partir de ganglios mediastinales, de pulmón, columna

o esternón. Clínicamente su presentación es idéntica a la del LES: cardiomegalia, fiebre, taquicardia, pulso paradójico y frote pericárdico. En estos casos la punición y la biopsia pueden ayudar al diagnóstico³⁰.

Manifestaciones gastrohepáticas. En el LES hay esplenomegalia en 20 a 30%. La asplenia funcional es común, lo que aumenta el riesgo de sepsis. Hay hepatomegalia en 40 a 50% de los casos que altera las pruebas de funcionamiento hepático en 25% o más, debido a la hepatitis lúpica⁵¹. La ascitis puede ser la manifestación inicial del LES⁵⁰, aunque su causa más frecuente es el síndrome nefrótico, puede deberse a peritonitis lúpica⁵¹⁻⁵³. Otras causas de ascitis en pacientes con LES son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática, la pericarditis constrictiva y el síndrome de Budd-Chiari debido al síndrome antifosfolípido.

La TB miliar puede causar hepatosplenomegalia⁵³; también se puede manifestar como peritonitis tuberculosa, por la reactivación de focos latentes en el peritoneo. Su presentación es insidiosa con ascitis, dolor abdominal y fiebre^{30,53}. Los niveles de adenosin desaminasa en el líquido peritoneal pueden orientar el diagnóstico⁵³.

Manifestaciones neurológicas. Ocurren en 20 a 30% de pacientes con LES. La cefalea es la manifestación neurológica más frecuente y se debe a daño orgánico y psicosis. El 30 a 50% de los pacientes pediátricos pueden tener manifestaciones psiquiátricas como alucinaciones visuales, tátiles, cefalea, disfunción cognitiva y confusión, en ocasiones, ideación suicida. Es importante señalar que los parámetros de actividad lúpica pueden ser normales hasta en una tercera parte de los pacientes. La cefalea y las crisis convulsivas son las manifestaciones más frecuentes en vasculitis del sistema nervioso central^{54,55}. La mielitis transversa es otra manifestación a nivel de sistema nervioso debida a vasculitis o síndrome antifosfolípido. En el líquido cefalorraquídeo hay hiperproteinorraquia en 82%, pleocitosis en 70%, e hipoglucorraquia < 30 mg/dL en 50%.⁵⁷

La TB del sistema nervioso central causa diversos cuadros clínicos. La meningitis tuberculosa puede durar meses o presentarse en forma fulminante. Entre las manifestaciones clínicas hay cefalea, vómito, cambios en el comportamiento, meningismo, confusión y parálisis de los nervios craneales⁵⁸. Puede haber crisis convulsivas secundarias a un tuberculoma o a un infarto cerebral. Se han descrito formas atípicas sin datos

de meningismo. También puede estar involucrada la médula espinal, con o sin evidencia de daño intracranal; se produce una radiculomielopatía transversa o ascendente. Se ha señalado una relación entre mono-neuropatía múltiple y tuberculosis pulmonar, aunque se ha propuesto una relación causal^{59,60}.

Manifestaciones trombóticas. El LES puede causar trombosis venosas o arteriales en cualquier órgano debidas a los anticuerpos antifosfolípido; el síndrome antifosfolípido. Entre las manifestaciones de este síndrome se incluyen el livedo reticularis, abortos recurrentes y manifestaciones variadas como corea, migraña, mielitis transversa. Se han descrito casos aislados de TB como causa de trombosis a diversos niveles: trombosis venosa profunda y trombosis cerebral⁶¹⁻⁶³.

En pacientes con hipotensión, hiponatremia, fatiga e hiperpigmentación se debe descartar una insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison). El síndrome antifosfolípido es capaz de inducir trombosis de las suprarrenales y conducir a esta enfermedad⁶⁴⁻⁶⁶. Antiguamente la insuficiencia suprarrenal era atribuible a la tuberculosis; sin embargo, actualmente la etiología principal es autoinmune⁶⁷⁻⁶⁹. La sospecha de etiología tuberculosa se puede sustentar por medio de la TAC, que muestra las adrenales aumentadas de tamaño⁶⁹.

Autoanticuerpos. Los pacientes con LES tienen numerosos autoanticuerpos; destacan los anticuerpos antinucleares, anti-DNA y anti-Sm que forman parte de los criterios diagnósticos de la enfermedad². Los pacientes con TB también pueden tener ciertos autoanticuerpos; se han descrito en el caso de ANA, ANCA, anticardiolipinas y factor reumatoide⁷⁰⁻⁷³. En un estudio realizado en México, se detectó positividad considerable de ANCA en pacientes con TB (44.4%) y se hizo énfasis en la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial sobre todo con la granulomatosis de Wegener, vasculitis sistémica que también puede compartir mucha de su sintomatología con la TB⁷¹. En ese estudio se propuso la hipótesis de que la frecuencia elevada de positividad pudiera ser secundaria a la activación de los neutrófilos por la micobacteria con liberación de sus gránulos y producción subsecuente de autoanticuerpos o la inducción secundaria al uso de la isoniazida (vide infra)⁷¹.

Tuberculosis como complicación en pacientes con LES. En regiones donde la TB es endémica la prevalencia es de 5 a 30%. La TB en pacientes con LES afecta

con más frecuencia órganos extrapulmonares y cuando afecta el pulmón la afección es mucho más extensa. La mortalidad es alta. En un estudio de Filipinas, ocho de 54 pacientes con TB complicando al LES, fallecieron por diseminación de la infección⁷⁴. En sitios donde la TB es un problema de salud importante se ha utilizado isoniazida profiláctica sistemática como opción segura⁷⁵⁻⁷⁸. Si un paciente con TB desarrolla actividad de LES, debe recibir tratamiento para la actividad lúpica si ya se encuentra con tratamiento antimicrobiano⁷⁸.

TB, LES y medicamentos. Recientemente ha cobrado importancia el tratamiento con bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en la artritis reumatoide. Actualmente 750,000 individuos se encuentran bajo tratamiento con estos medicamentos⁷⁹. Existen tres inhibidores de TNF: infliximab, etanercept y adalimumab. Infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico anti-TNF α ; etanercept es una proteína de fusión IgG Fc contra el receptor soluble tipo II de TNF; adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α ⁷⁹. Sin embargo, el desarrollo de autoinmunidad con estos medicamentos es motivo de preocupación. Se han descrito casos de lupus inducido por el uso de infliximab y menos frecuentemente de etanercept⁸⁰⁻⁸¹; éstos presentan positividad de autoanticuerpos y desaparecen con la suspensión del medicamento. Las manifestaciones cutáneas son pápulas, alopecia, rash en alas de mariposa y fotosensibilidad; las manifestaciones generales, fiebre, astenia, pérdida de peso; poliartritis, mialgias, serositis, pleuritis y neumonitis. El laboratorio muestra leucopenia, trombocitopenia y linfopenia con positividad para ANA, anti-histonas, anticardiolipinas y anti-DNA nativo. Es interesante que no haya afección del riñón pero sí del sistema nervioso. Las hipótesis de por qué aparece esta complicación es que un aumento en las partículas apoptóticas por el medicamento generaría autoanticuerpos, un desvío del

patrón Th1 a Th2 o el aumento de infecciones bacterianas como estímulo antigénico.

La isoniazida ha sido inculpada de causar lupus; es característica la formación de anticuerpos anti-histona, de tipo IgA, lo cual sugiere una respuesta inmune a nivel de mucosas. Los síntomas principales son serositis, artralgias, poliartritis y fiebre⁸³.

Los estudios clínicos de farmacovigilancia han mostrado un aumento en la frecuencia de infecciones, sobre todo de las vías respiratorias. Los estudios en animales han mostrado que el TNF- α juega un papel importante en la defensa contra la infección tuberculosa. Al inhibirse esta citocina se ha visto que aumenta la susceptibilidad a la infección tuberculosa, una pobre formación de granulomas, mayor frecuencia de reactivación tuberculosa y mayor mortalidad. Existe un mayor riesgo con infliximab que con etanercept, aunque se ha observado con los tres agentes. La mitad son formas de TB diseminadas o extrapulmonares⁸³⁻⁸⁶.

CONCLUSIONES

El LES y la TB comparten muchas manifestaciones clínicas; sin embargo, la distinción entre ellas y el diagnóstico específico es fundamental, ya que los tratamientos son muy diferentes. En la TB el tratamiento principal es con antifúngicos. En el LES están indicados los esteroides e inmunosupresores, ya que si se tratara de TB se exacerbaría o se reactivaría la enfermedad, habría mayor proliferación de la micobacteria con consecuencias fatales. Hay que destacar que ambas enfermedades mejoran temporalmente con los esteroides, por lo que no se puede utilizar la respuesta a este tratamiento como criterio para diferenciarlas. Se utilizan en ciertas formas de TB como la meningitis tuberculosa o la pericarditis tuberculosa^{87,88}. En el cuadro 1 se muestran algunas

Cuadro 1. Datos clínicos y de laboratorio que ayudan a diferenciar entre LES y TB

Dato	Lupus Eritematoso Sistémico	Tuberculosis
Artritis	Poliartritis, múltiple	Monoartritis
Trombosis	Frecuente	Infrecuente
Anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica autoinmune	Frecuente	Infrecuente
Linfadenopatía hilar	Infrecuente	Frecuente
PPD	Negativo	Positivo
BAAR	Negativo	Positivo
Autoanticuerpos anti-DNA y anti-Sm	Presentes	Ausentes
Manifestaciones renales	Proteinuria	Piuria

manifestaciones que permitan diferenciar las dos enfermedades. Cuando existe gran dificultad para llegar al diagnóstico, se recomienda realizar biopsia de los órganos involucrados: piel, riñón, pulmón etc., además de cultivos y métodos serológicos. En conclusión, ambas enfermedades se imitan la una a la otra y constituyen en ocasiones un reto diagnóstico inclusive para el clínico más avezado.

REFERENCIAS

1. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:1.
2. Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:561-77.
3. Hochberg MC. The incidence of systemic lupus erythematosus in Baltimore, Maryland, 1970-1977. *Arthritis Rheum* 1985;28:80-6.
4. DeMarco PJ, Szer IS. Systemic lupus erythematosus in childhood. En: *Systemic Lupus Erythematosus*. Lahita RG (ed), Elsevier 4th ed. San Diego 2004;pp485-514.
5. Alcais A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med* 2005;202:1617-21.
6. Correa PA, Gomez LM, Anaya JM. [Polymorphism of TNF-alpha in autoimmunity and tuberculosis] *Biomedica*. 2004;24(Suppl1):43-51.
7. Correa PA, Gomez LM, Cadena J, Anaya JM. Autoimmunity and tuberculosis. Opposite association with TNF polymorphism. *J Rheumatol* 2005;32:219-24.
8. Zandman-Goddard G, Schoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimm Rev* 2002;1:329-337.
9. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:503-11.
10. Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. *Rheumatology* 2006;45:178-81.
11. García-Laorden MI, Peña MJ, Caminero JA, García-Saavedra A, Campios MI, Caballero A y cols. Influence of mannose-binding lectin on HIV infection and tuberculosis in a Western-European population. *Mol Immunol* 2006;43:2143-50.
12. Garred P, Madsen HO, Halberg P, Petersen J, Kronborg G, Svejgaard A et al. Mannose-binding lectin polymorphisms and susceptibility to infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:2145-52.
13. Doffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, et al. Autoantibodies to interferon- γ in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis* 2004;38:10-14.
14. Haftel HM, Chang Y, Hinderer R, Hanash SM, Holoshitz J. Induction of the autoantigen proliferating cell nuclear antigen in T lymphocytes by mycobacterial antigen. *J Clin Invest* 1994;94:1365-72.
15. Schoenfeld Y, Isenberg DA. Mycobacteria and autoimmunity. *Immunol Today* 1988;9:178-82.
16. Torisu M, Miyahara N, Shinohara N, Ohsato K, Sonozaki H. A new side-effect of BCG immunotherapy: BCG induced arthritis in man. *Cancer Immunol Immunother* 1978;5:77-83.
17. Res PC, Schaar CG, Breedveld FC, van Eden W, van Embden JD, Cohen IR et al. Sinovial fluid T cell reactivity against 65 kD heat shock protein of mycobacteria in early chronic arthritis. *Lancet* 1988;ii:478-80.
18. Pope RM, Wallis RS, Sailer D, Buchanan TM, Pahalavani MA. T cell activation by mycobacterial antigens in inflammatory synovitis. *Cell Immunol* 1991;133:95-108.
19. Tasneem S, Islam N, Ali R. Crossreactivity of SLE autoantibodies with 70 kDa heat shock proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Immunol* 2001;45:841-6.
20. Rossman MD, Mayock RL. Pulmonary tuberculosis. En: *Tuberculosis*. Rossman MD, McGregor RR (eds), McGraw Hill, EU 1995;pp145-56.
21. Schur PH. General symptomatology. En: *The Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus*. Peter H Schur (ed.), Lippincott-Raven Publishers (2da ed.), Philadelphia 1996;pp9-16.
22. Benedek TG. Historical Background of Discoid and Systemic Lupus Erythematosus. En: *Dubois' Lupus Erythematosus*, Edit Wallace DJ, Hahn BH, Lippincott Williams and Wilkins (sixth ed) 2002;pp:3-16.
23. Sehgal VN, Jain S, Jain VK. Lupus vulgaris simulating discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1991;30:498-9.
24. Barfield C, Masi AT. Discoid lupus erythematosus and tuberculosis simulating systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1980;140:715-7.
25. Obermoser G, Zelger B, Zangerle R, Sepp N. Extravascular necrotizing palisaded granulomas as the presenting skin sign of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2002;147:371-4.
26. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964;190:104-11.
27. Huang YC, Lin YT, Yang YH, Wang SJ, Yang CM, Chiang BL. Acute lupus pneumonitis mimicking pulmonary tuberculosis: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:143-6.
28. Shapira Y, Weinberger A, Wysenbeek AJ. Lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease manifestations. *Clin Rheumatol* 1996;15:335-8.
29. Kojima M, Nakamura S, Morishita Y, Itoh H, Yoshida K, Ohno Y et al. Reactive follicular hyperplasia in the lymph node lesions from systemic lupus erythematosus patients: a clinicopathologic and immunohistological study of 21 cases. *Pathol Int* 2000;50:304-12.
30. Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis, excluding the central nervous system. En: *Tuberculosis, Clinical Management and New Challenges*. Edit Rossman MD, McGregor RR, McGraw-Hill EU 1995;pp173-84.
31. Weir MR, Thornton GF. Extrapulmonary tuberculosis: experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 1985;79:467.
32. Perfumo F, Martini A. Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;14:83-8.
33. O'Brien AA, Kelly P, Gafney EF, Clancy L, Keogh JA. Immune complex glomerulonephritis secondary to tuberculosis. *Ir J Med Sci* 1990;159:87.

34. Suzuki Y, Hasegawa H, Ushiyama E, Inamata A, Satoh H, Ogino S, Ohnishi Y, Arakawa M. [A case of nephrotic syndrome with membranous nephropathy and renal tuberculous granuloma]. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1989;78:1181-6.
35. Meyrier A, Valensi P, Sebaoun J. Mesangio-capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis. *Nephron* 1988;49:341-2.
36. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99-116.
37. Colmegna I, Koehler JW, Garry RF, Espinoza LR. Musculoskeletal and autoimmune manifestations of HIV, syphilis and tuberculosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:88-95.
38. Erdem H, Baylan O, Simsek I, Dinc A, Pay S, Kocaoglu M. Delayed diagnosis of tuberculous arthritis. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:373-5.
39. Gardam M, Lim S. Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:819-30.
40. Kramer N, Rosenstein ED. Rheumatologic manifestations of tuberculosis. *Bull Rheum Dis* 1997;46:5-8.
41. Southwood T, Gaston JSH. The molecular basis of Poncet's disease. *Br J Rheumatol* 1990;29:491.
42. Franco-Paredes C, Diaz-Borjon A, Seigner MA, Barragan L, Leonard M. The ever expanding association between rheumatologic disease and tuberculosis. *Am J Med* 2006;119:470-7.
43. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of hematologic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605.
44. Kuo PH, Yang PC, Kuo SS, Luh KT. Severe immune hemolytic anemia in disseminated tuberculosis with response to antituberculous therapy. *Chest* 2001;119:1961-3.
45. Murray HW. Transient autoimmune hemolytic anemia and pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1978;299:488.
46. Blanche P, Rigolet A, Massault PP, Bouscary D, Dreyfus F, Sicard D. Autoimmune hemolytic anemia revealing miliary tuberculosis. *J Infect* 2000;40:292.
47. Bakhshi S, Rao IS, Jain V, Arya LS. Autoimmune hemolytic anemia complicating disseminated childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr* 2004;71:549-51.
48. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkan A, Ozcelik T, Ozkocaman V, Kunt-Uzaslan E et al. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Ann Clin Microb Antimicrob* 2004;3:13-16.
49. Ghobrial MW, Albornoz MA. Immune thrombocytopenia: a rare manifestation of tuberculosis. *Am J Hematol* 2001;67:139-43.
50. Bakhshi S, Kabra M, Iyer VK, Arya LS. Thrombocytopenic purpura as a presenting manifestation of tubercular lymphadenitis. *Indian J Pediatr* 2003;70:993-4.
51. Averbuch M, Levo Y. Longstanding intractable ascites as the initial and predominant manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986;13:442-3.
52. Mier A, Weir W. Ascites in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1985;44:778-9.
53. Burgess LJ, Swanepoel CG, Taljaard JJ. The use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for peritoneal tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2001;81:243-8.
54. Kovacs JA, Urowitz MB, Glandman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:795-813.
55. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:129-58.
56. de Groot PG, Derkzen RH. The antiphospholipid syndrome: clinical characteristics, laboratory features and pathogenesis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:205-10.
57. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-63.
58. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniowski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289-99.
59. Chen HA, Cheng NC, Lin KP, Liao HT, Chen CH, Huang DF. Mononeuropathy multiplex and chylothorax as earlier manifestations of pulmonary tuberculosis. *J Intern Med* 2005;257:561-3.
60. Agarwal R, Gupta D. TB or TB plus vasculitis: Occam versus Hickam. *J Intern Med* 2005;258:581.
61. Gogna A, Pradhan GR, Sinha RSK, Gupta B. Tuberculosis presenting as deep vein thrombosis. *Postgrad Med J* 1999;75:104-6.
62. Fiorot Junior JA, Felicio AC, Fukujima MM, Rodrigues CA, Morelli VM, Lourenco DM et al. Tuberculosis: an uncommon cause of cerebral venous thrombosis? *Arch Neuro Psiquiatr* 2005;63:852-4.
63. Schoeman JF, Rutherford GS, Hewlett RH. Acute stroke in a child with miliary tuberculosis. *Clin Neuropathol* 1997;16:303-8.
64. Alperin N, Babu S, Weinstein A. Acute adrenal insufficiency and the antiphospholipid syndrome. (letter) *Ann Intern Med* 1989;111:950.
65. Carette S, Jobin F. Acute adrenal insufficiency as a manifestation of the cardiolipin syndrome? *Ann Rheum Dis* 1989;48:430-1.
66. Walz B, Ho Ping Kong H, Silver R. Adrenal failure and the primary antiphospholipid syndrome (case report). *J Rheumatol* 1990;17:836-7.
67. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol* 2001;54:633-9.
68. Johnson TL. Tuberculous Addison's disease. *Postgrad Med* 1991;90:139-40.
69. Vita JA, Silverberg SJ, Goland RS, Austin JH, Knowlton AI. Clinical clues to the cause of Addison's disease. *Am J Med* 1985;78:461-6.
70. Flores-Suarez LF, Cabiedes J, Villa AR, van der Woude FJ, Alcocer-Varela J et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with tuberculosis. *Rheumat* 2003;42:223-9.
71. Pradham VD, Badakere SS, Ghosh K, Pawar AR. Spectrum of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with pulmonary tuberculosis overlaps with that of Wegener's granulomatosis. *Indian J Med Sci* 2004;58:283-8.
72. Win T, Groves AM, Philips GD. Antinuclear antibody positive pleural effusion in a patient with tuberculosis. *Respirology* 2003;8:396-7.
73. Elkayam O, Segal R, Lidgi M, Caspi D. Positive anti-cyclic citrullinated proteins and rheumatoid factor during active tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;16.
74. Victorio-Navarra STG, Dy EER, Arroyo CG, Torralba TP. Tuberculosis among Filipino patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:634-58.
75. Zandman-Goddard G, Schoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:29-39.

76. Mok MY, Lo Y, Chan TM, Wong WS, Lau CS. Tuberculosis in systemic lupus erythematosus in an endemic area and the role of isoniazid prophylaxis during corticosteroid therapy. *J Rheumatol* 2005;32:609-15.
77. Gaitonde S, Pathan E, Sule A et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in patients with systemic lupus erythematosus receiving long term steroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61:251-3.
78. Feng PH, Tan TH. Tuberculosis in patients with SLE. *Ann Rheum Dis* 1982;41:11-14.
79. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French National Survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545-R551.
80. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;359:579-80.
81. Vazquez-Del Mercado M, Casiano CA, Rubin RL. IgE anti-histone antibodies in isoniazid treated tuberculosis patients. *Autoimmunity* 1995;20:105-11.
82. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor, a neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
83. Lee SJ, Kavaugh A. Adverse reactions to biologic agents: focus on autoimmune disease therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:900-5.
84. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: a role of tumour necrosis factor and more. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 4):24-8.
85. Bieber J, Kavaugh A. Considerations of the risk and treatment of TB in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:257-70.
86. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, Scott HM, Tanaka KE, Tsang E et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immunol* 2001;69:1847-55.
87. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
88. Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, Casbard A, Gibson DG, Girling DJ. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;8:525-35.