

# Tuberculosis genital como causa de infertilidad: reporte de un caso

ALEJANDRA SÁNCHEZ-DE-LEÓN,<sup>a</sup> HÉCTOR HUGO BUSTOS-LÓPEZ,<sup>b</sup>  
GABRIEL ROJAS-POCEROS,<sup>c</sup> JAVIER BAQUERA-HEREDIA.<sup>d</sup>

## RESUMEN

La tuberculosis genital (TBG) es secundaria a un proceso infeccioso extragenital, principalmente de origen pulmonar, que se manifiesta con la presencia de infertilidad, oligo o amenorrea y dolor pélvico. Se informa el caso de una mujer con infertilidad primaria de seis años de evolución y amenorrea de ocho años, con TBG que se sospechó, luego de un examen de histeroscopia con laparoscopia, toma de biopsia dirigida y confirmación del diagnóstico a través de cultivos y pruebas específicas de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). El cultivo continúa siendo el método más sensible y específico para el diagnóstico de tuberculosis, a pesar de los largos periodos de incubación.

Dada la creciente frecuencia de la TBG y las serias implicaciones en el futuro reproductivo de mujeres afectadas, debido a que la mayoría de los casos son diagnosticados de manera tardía, así como por las consecuencias del tratamiento prolongado con fármacos antituberculosos (hasta por seis meses). Este informe tiene como objetivo subrayar las ventajas y limitaciones de las nuevas modalidades diagnósticas, como la PCR, raramente empleada para el diagnóstico de TBG.

**PALABRAS GUÍA:** *Tuberculosis genital, infertilidad, métodos diagnósticos.*

## INTRODUCCIÓN

Con la introducción de la quimioterapia moderna se logró disminuir el número de casos nuevos de tuberculosis, fenómeno que se observó hasta hace más de una década. A partir de la segunda mitad de los años ochenta, la curva epidemiológica de la

tuberculosis se revirtió, volviendo a ascender. Actualmente, a pesar de casi 50 años de continuar empleando fármacos antituberculosos eficaces, la enfermedad continúa presentándose.<sup>1</sup> Las razones de la reciente curva epidemiológica en ascenso en la incidencia de la tuberculosis, son múltiples. Destaca el deterioro de los programas de vigilancia epidemiológica, el menor control de los casos diagnosticados y el advenimiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la tuberculosis, en 1993, como una emergencia sanitaria mundial.<sup>1</sup> Estudios epidemiológicos indican que individuos VIH positivos, desarrollan una tuberculosis activa con progresión rápida, reactivación de infección latente, o reinfección después de un tratamiento inadecuado. La malabsorción de fármacos en pacientes con VIH, da como resultado fallas en el tratamiento y

<sup>a</sup> Médico Residente de 4to. Año Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital ABC.

<sup>b</sup> Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia, Hospital ABC.  
Investigador del Instituto Nacional de Perinatología

<sup>c</sup> Profesor adjunto del Curso de Ginecología y Obstetricia, Hospital ABC.

<sup>d</sup> Patólogo del Departamento de Patología Quirúrgica, Hospital ABC.

### Correspondencia:

Dr. Héctor Hugo Bustos López.

Departamento de Ginecología y Obstetricia,  
Hospital ABC.

Sur 136, No 116, Col. Las Américas.

Delegación Álvaro Obregón 01120, México, D. F.

Correo electrónico: hbustos@adigital.com.mx

Recibido: 6 de abril de 2001

Aceptado: 15 de mayo de 2001

fármacorresistencia, por lo que es necesaria la búsqueda de anticuerpos anti-VIH.<sup>2</sup>

La resistencia primaria (pacientes que no han recibido tratamiento) de *Mycobacterium tuberculosis* en México, ha permanecido estable en los últimos años y es aproximadamente de 3%; sin embargo, la resistencia secundaria (pacientes que ya han recibido tratamiento) muestra una tendencia al incremento, que ha pasado de 59.4% en 1989, a 72% en 1993. En los casos de resistencia primaria, la mayor frecuencia de resistencia se presenta a estreptomina (6.8%), isoniacida (3.4%) y protionamida (3.4%); sin embargo, la resistencia secundaria, es más frecuente a isoniacida (52.3%), estreptomina (35.3%) y rifampicina (34.2%).<sup>3</sup> Debido al aumento de la resistencia a fármacos antituberculosos, la recomendación de los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés), es el uso de un régimen con cuatro agentes antituberculosos. En la mayoría de los casos, isoniacida y rifampicina son dos de los agentes principales de cualquier régimen, debido a su superior actividad bactericida y baja toxicidad.<sup>2</sup>

La tuberculosis genital (TBG) ha cobrado un creciente interés, debido principalmente al incremento en su incidencia. En México, la frecuencia de TBG ha tenido variaciones: así la frecuencia descrita en 1977, fue cercana a 0.5% del total de pacientes ginecológicas y del 2 a 9%, entre las pacientes infértiles.<sup>4</sup>

El objetivo de este reporte es informar el caso de una mujer con TBG, que se sospechó a través del empleo de histeroscopia con laparoscopia, toma de biopsia dirigida y confirmación del diagnóstico mediante el uso de cultivos tradicionales y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés). El caso pretende resaltar el empleo de estas técnicas en el diagnóstico rutinario, en pacientes en las que se piense la presencia de una infección, como la que se describe.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 35 años, médica, casada, de nivel socioeconómico medio alto. Antecedente de enfermedad acidopéptica, desde los 12 años de edad, tratada con citoprotectores. Combe positivo, señaló haber cursado un año de la carrera de médico cirujano en un hospital especializado en enfermedades pulmonares. Dentro de los antece-

denes ginecoobstétricos refirió: menarca a los 12 años; ritmo de 30 x 3; inicio de la vida sexual a los 29 años, con sólo una pareja sexual; nuligesta (a pesar de no utilizar métodos anticonceptivos); citología cervicovaginal negativa para neoplasia; fecha de última menstruación, hace ocho años.

El motivo de consulta fue infertilidad primaria de seis años de evolución y amenorrea secundaria de ocho años. Cuenta con ocho opiniones médicas previas, sin diagnóstico etiológico. Con respecto a la amenorrea ha sido multitratada durante los últimos cinco años, a través de monoesquemas con dosis altas de progesterona oral y combinaciones de estrógenos con progesterona, sin lograr inducir sangrado menstrual.

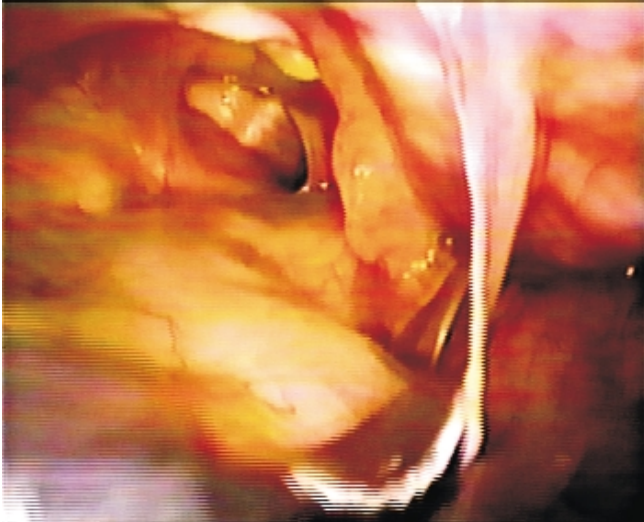
La exploración física informó un índice de masa corporal de 25 kg/cm<sup>2</sup>, buenas condiciones generales, área cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen blando, depresible, peristalsis normoactiva, no se palparon masas, ni visceromegalias, útero de 8 x 6 cm, anexos no palpables, histerometría de 7 cm, la movilización uterina fue parcial.

Los exámenes de laboratorio generales fueron irrelevantes. Las determinaciones hormonales de estradiol (E2), hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), pruebas de función tiroidea y determinación de prolactina, fueron normales. Los anticuerpos anti-VIH, así como



**Figura 1. En la histerosalpingografía se aprecia obstrucción bilateral y cavidad uterina irregular, disminuida de tamaño.**



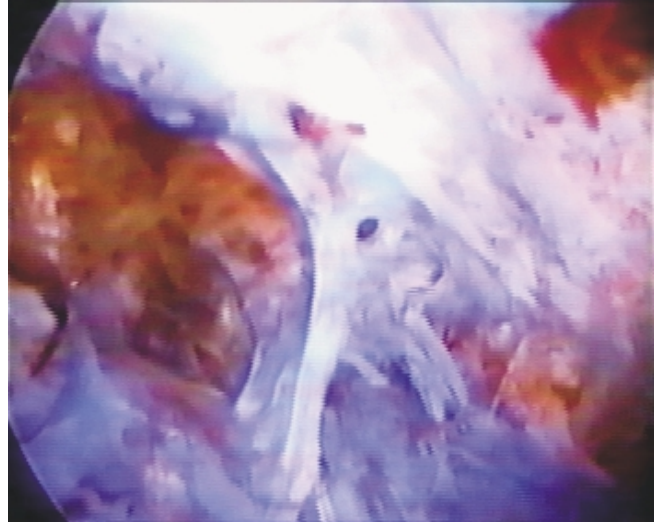


**Figura 2. La laparoscopia muestra un proceso adherencial severo.**

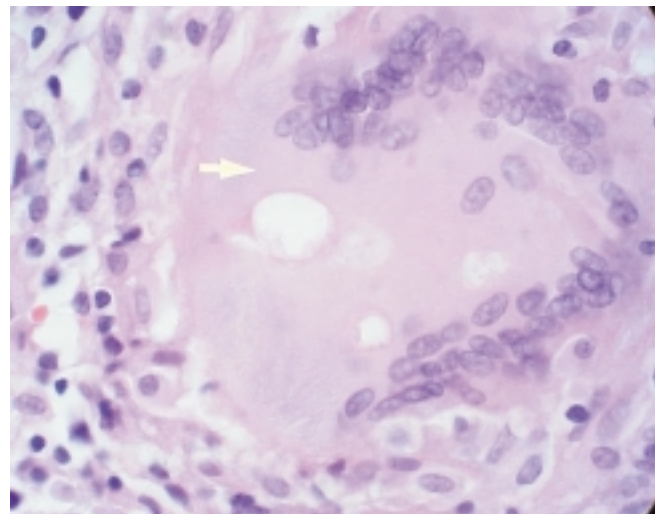
el frotis y cultivo vaginal fueron negativos. La placa de tórax fue normal.

La histerosalpingografía mostró una obstrucción tubaria bilateral, con una cavidad uterina irregular y disminución de su tamaño (Figura 1). Se decidió someter a la paciente a un estudio de laparoscopia e histeroscopia diagnóstica, con toma de biopsias dirigidas para evaluar futuro reproductivo, bajo la sospecha diagnóstica de tuberculosis genital. La laparoscopia fue realizada con técnica abierta: se encontró un proceso adherencial severo (Figura 2), con obstrucción tubaria bilateral, permeación linfática y venosa, interpretada al observar medio de contraste en trayectos venosos y linfáticos a través de la videoimagen. Se identificó un leiomioma uterino intramural de 2 cm. La superficie serosa del útero mostró múltiples zonas irregulares con exudado fibrinoide, sobre áreas con inflamación y tejido muy friable. Las zonas identificadas sobre la superficie uterina fueron biopsiadas. Se tomaron muestras para patología de líquido peritoneal. Se realizó adherenciólisis extensa con fines diagnósticos, más que terapéuticos, para evaluar qué existía por debajo de los complejos adherenciales tuboováricos. Se identificó solamente tejido fibroso, sin tumor demostrable.

La histeroscopia mostró un cuello fibroso con múltiples sinequias densas y bien vascularizadas



**Figura 3. La histeroscopia muestra un cuello fibroso, con múltiples sinequias densas bien vascularizadas.**



**Figura 4. En el análisis histopatológico es posible observar una endometritis granulomatosa.**

(Figura 3). Un leiomioma de 1.5 cm fue identificado en la cara anterior del endometrio, parcialmente intramural. Se realizó miomectomía por resectoscopia, adherenciólisis y biopsias dirigidas. El tejido fue enviado a un análisis histopatológico, el cuál reportó una endometritis granulomatosa (Figura 4), probablemente secundaria a *Actinomices*, debido a la presencia de granulo-

mas con necrosis caseosa central, así como células gigantes tipo Langhans con estructuras filamentosas basófilas en el citoplasma, compatibles con *Actinomices*. El caso se presentó en la sesión de casos multidisciplinarios, donde se decidió realizar una nueva biopsia endometrial, continuar con cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* y solicitar estudio de PCR para esta bacteria. El cultivo fue positivo para *M. tuberculosis*, a partir de la segunda semana de incubación. La PCR y la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC por sus siglas en inglés), fueron positivas para *M. tuberculosis*. Se solicitó un BAAR en esputo en serie de tres, resultando negativo. El PPD reportó de 25 mm de induración.

La paciente fue enviada para tratamiento a un centro especializado en tuberculosis, recibiendo la combinación de rifampicina 600 mg/día, isoniazida 300 mg/día, pirazinamida 1600 mg/día y etambutol 1200 mg/día, durante un periodo de nueve meses. Actualmente continúa en tratamiento, con un pronóstico reproductivo adverso y un pronóstico de vida bueno.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de TBG siempre ha sido un reto diagnóstico debido a la frecuencia no conocida del padecimiento y el pleomorfismo clínico. En términos generales, en pacientes con infertilidad que no responden a tratamiento, con oligomenorrea o amenorrea, historia familiar de tuberculosis, o tuberculosis previa en la propia paciente, hay que descartar la presencia de TBG. Este padecimiento es generalmente secundario a tuberculosis extragenital, principalmente de origen pulmonar. La diseminación ocurre en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>5</sup> De hecho, se ha observado en estudios de necropsia, que 4 a 12% de las pacientes con TBP, tienen TBG.<sup>6</sup>

En el ámbito genital, el sitio primario de afección son las salpinges, con extensión secundaria a endometrio, en 50 a 90% de los casos. Los ovarios se encuentran involucrados en cerca de 30% y el cervix, de 5 a 15%.<sup>6</sup>

Las manifestaciones de la enfermedad varían: desde pacientes asintomáticas, hasta el reconocimiento de irregularidades menstruales, en 75% de los casos; principalmente oligomenorrea o

amenorrea, infertilidad y dolor pélvico. La edad más común de presentación, es entre 25 a 35 años.<sup>6,7</sup> Las manifestaciones más frecuentes se caracterizan por un cuadro de endosalpingitis, con o sin hidrosálpinx; oclusión tubaria; calcificaciones; adherencias densas, y complejos adherenciales tuboováricos, descritos en lo cotidiano como pelvis congelada.<sup>7,8,9</sup> El miometrio se afecta sólo en uno de cada cinco casos. La coexistencia con adenomiosis, se ha descrito como un factor predisponente.<sup>10,11</sup>

La TBG es un padecimiento que tiene serias implicaciones en el futuro reproductivo de las mujeres afectadas.<sup>6,7</sup> El embarazo de pacientes con antecedentes de TB genital es un evento raro, y aunque puede ocurrir, en la mayoría de los casos se presenta como embarazo ectópico o aborto espontáneo, debido al daño tubario y endometrial que previene la adecuada implantación.<sup>12,13</sup> El diagnóstico temprano, antes del desarrollo de TB extensa, se ha asociado con mejores índices de embarazo.

La respuesta endometrial es un factor relacionado estrechamente con el resultado reproductivo posterior a la transferencia de embriones. Pacientes con endometrio intacto son candidatas a fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE), reportándose un índice de embarazos, de 16.6 a 40%.<sup>14</sup> Sin embargo, en pacientes con endometrio atrófico que no responden a estrógenos exógenos, o con endometrio destruido, el índice informado de embarazos ha sido nulo.<sup>14</sup>

En un estudio realizado por Gurgan y Urman,<sup>15</sup> se comparó el índice de embarazos y de abortos en pacientes con infertilidad por factor tuboperitoneal debido a TB y por factor tuboperitoneal por otra causa, siendo el índice de embarazos de 9.1 y 21.3%, respectivamente; y el índice de abortos de 75 y 19.2%, con una diferencia estadísticamente significativa en ambos casos.<sup>15</sup>

El diagnóstico continúa siendo un reto, no obstante las técnicas diagnósticas con las que actualmente se cuenta. El historial clínico de esta paciente es una regla, más que una excepción. El principal problema estriba en no pensar en el diagnóstico. La hipersensibilidad retardada es útil para el diagnóstico; la prueba de Mantoux se realiza al administrar intradérmicamente el derivado



proteínico purificado (PPD), una induración de 10 mm o más, es considerada una reacción positiva sugestiva de infección tuberculosa; el índice de falsos negativos en pacientes con TB activa varía de 5 a 25%. Una alteración en la hipersensibilidad retardada de los pacientes, debida a la edad, desnutrición, infecciones sobreagregadas, inmunosupresión, cáncer, o uso de drogas inmunosupresoras, disminuye la sensibilidad de la prueba.<sup>16</sup>

Las técnicas más simples para reconocer bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), son las tinciones con Auramina y el Ziehl-Neelsen. La probabilidad de observar BAAR depende de la concentración de bacilos/mL; así a una concentración de 1000, 5 000 a 10 000, 20 000 a 50 000, y de 100 000 a 300 000/mL, se obtiene un BAAR positivo en 30, 58, 90 y 96% de los casos.<sup>16</sup>

El cultivo es el método más sensible y específico para el diagnóstico de TB, aunque tiene la gran desventaja de los periodos muy largos de incubación que tiene *M. tuberculosis* para su crecimiento. El cultivo de Lowenstein-Jensen, presenta en promedio un periodo de incubación de seis semanas; otros, como el medio de cultivo de Dubos y Middlebrook precisa de 47 días de incubación.<sup>16</sup>

Otros métodos diagnósticos han aparecido recientemente, como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), la cual es una técnica sensible y rápida que se puede realizar en cualquier muestra, pero es poco específica para complejos de mycobacterias.<sup>1</sup> Los procedimientos derivados de la biología molecular van ganando un lugar en el diagnóstico de la enfermedad; así, las sondas de ácidos nucleicos complementarias con ADN o ARN mycobacteriano, a pesar de ser muy específicas, requieren la presencia de una cantidad importante de bacilos en la muestra para la detección de la mycobacteria. La PCR requiere mínimas cantidades de ADN y puede informarse en menor tiempo que las demás pruebas. La PCR puede además funcionar como un monitor de respuesta terapéutica.<sup>1</sup> La Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC), es otra técnica recientemente descrita, la cual es altamente específica, pero requiere de cultivos positivos para su realización. Este método se basa en la identificación de fos-

folípidos en la membrana de la micobacteria por inmunofluorescencia.<sup>17</sup>

Por lo que respecta al diagnóstico de TBG, la histerosalpingografía es extremadamente útil en ausencia de cultivos positivos, mostrando lesiones consistentes en ganglios linfáticos calcificados o calcificación de ganglios linfáticos anexiales, oclusión tubaria, múltiples constricciones a lo largo de las salpinges, sinequias endometriales, con deformación y obliteración de la cavidad endometrial.<sup>13</sup> La extravasación linfática o vascular del medio de contraste puede ser observada.

En el diagnóstico de la TBG, la toma de biopsia es un procedimiento muy importante, la biopsia puede efectuarse de manera directa, o a través del empleo de la laparoscopia e histeroscopia. Estos dos últimos procedimientos deben realizarse en pacientes con infertilidad que cursen potencialmente con pronósticos reproductivos positivos, evento primariamente dependiente del estatus nosológico y desarrollo de la TBG. El cirujano debe estar alerta de que esta entidad existe, lo que permitirá a través de biopsias dirigidas, con o sin adherenciólisis, enviar el tejido suficiente para el diagnóstico histopatológico o inmunohistoquímico.

La laparoscopia permite la evaluación de la salud tubaria y la visualización de peritoneo, con la toma de líquido peritoneal para cultivo, de los cuales aproximadamente 7% son positivos.<sup>8</sup> Con la histeroscopia se puede realizar lisis de adherencias, si es que existe involucramiento endometrial y toma de biopsias de endometrio; 50% de éstas son positivas, aunque en 20% de los casos no es posible recuperar tejido endometrial debido a la destrucción del mismo por la infección. Las imágenes histeroscópicas son de gran ayuda diagnóstica,<sup>4,8</sup> como ocurrió en el presente caso.

En el estudio histopatológico, el hallazgo de lesiones granulomatosas no confirman el diagnóstico, ya que otras enfermedades pueden afectar el aparato genital femenino, produciendo una apariencia similar, que incluyen padecimientos como: sarcoidosis, brucelosis, tularemia y reacción a cuerpo extraño.<sup>13</sup> En sólo 50% de los casos de TBG se encuentran lesiones granulomatosas,<sup>13</sup> lo que remarca la importancia y necesidad de realizar cultivos, o bien de llevar a cabo las técnicas diagnósticas

de TB, a través de métodos de biología molecular.

Las pacientes deben recibir tratamiento médico con antituberculosos, del tipo de la isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, durante seis meses a un año, y estrógenos por tres a seis meses, para posteriormente realizar un estudio de histeroscopia, para evaluar el estado de la cavidad endometrial; y de laparoscopia para valoración tubaria y de la cavidad pélvica.<sup>18</sup>

En vista del riesgo bajo de teratogenicidad de los fármacos antituberculosos,<sup>19</sup> no se aconseja el uso de anticoncepción durante el periodo de tratamiento. En un estudio, se reportó un embarazo espontáneo en una paciente con TB genital activa, siendo sometida a tratamiento antituberculoso a las 14 semanas de gestación, lográndose un embarazo a término sin complicaciones, el estudio histopatológico de la placenta no mostró granulomas o inflamación crónica y el cultivo de

placenta fue negativo.<sup>20</sup>

La cirugía radical solo está indicada en las grandes lesiones o en el fracaso del tratamiento médico, pero está contraindicada la cirugía tubaria, en salpinges afectadas.<sup>21</sup>

## CONCLUSIONES

La incidencia de TBG no ha sido claramente determinada, suele presentarse con oligomenorrea o amenorrea e infertilidad, como síntomas principales. El abordaje diagnóstico debe realizarse con histerosalpingografía, laparoscopia, histeroscopia, biopsia endometrial y cultivo, como estándar de oro. Actualmente existen nuevos métodos diagnósticos para TB, a través de técnicas de biología molecular, aunque la utilidad real de éstas en el diagnóstico de TBG, aún no ha sido determinada. Las pacientes con TBG deben ser sometidas a tratamiento antifímico durante seis meses a un año. El pronóstico reproductivo es reservado.

## ABSTRACT

Genital tuberculosis (GTB) is secondary to extragenital disease, principally pulmonary, manifested with infertility, oligo-amenorrhea as well as pelvic pain. This report informs the case of a woman with 6 years of infertility and 8 years of amenorrhea, with GTB suspected by hysteroscopy and laparoscopy, biopsy and confirmation of the diagnosis with cultures and Polymerase Chain Reaction (PCR).

The culture is the most sensitive and specific method for the diagnosis of tuberculosis, in spite of the large incubation periods.

With the increase frequency in GTB, the serious implications in the reproductive outcome of the woman affected, because the most of the cases have a delay diagnosis and treatment implications with antituberculous drugs until for 6 months, the aim of this report, is underline the advantages and limitations of new diagnosis techniques like PCR, rarely use for the diagnosis of GTB.

**KEY WORDS:** *Genital tuberculosis, infertility, diagnosis methods.*

## REFERENCIAS

1. Tuberculosis, historia de una victoria aplazada. ILADIBA 1995; 8: 10-6.
2. Robinson C. Tuberculosis: Current implications and management in obstetrics. Obstet Gynecol Surv 1996; 51: 115-24.
3. García M. Tuberculosis y SIDA en México. Salud Pub Mex 1995; 37: 539-48.
4. Wulfovich M. Tuberculosis genital como factor de esterilidad. Ginec Obstet Mex 1997; 42: 109-18.
5. Srivastava N, Manaktala U. Role of ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) in genital tuberculosis. Int J Gynecol Obstet 1996; 57: 205-6.
6. Parikh IR, Nadkarni SG. Genital tuberculosis, a major pelvic factor causing infertility in In-



- dian women. Fertility Sterility 1997; 67: 497-500.
7. Ryan: Kistner's Gynecology and Women's Health, 7<sup>th</sup> edition Mosby Inc.; 1999.
8. Jonh M, Algiers-Kukkady Z. Genital tuberculosis and infertility. Int J Gynecol Obstet 1999; 64: 193-4.
9. Bazaz G. Tuberculous endometritis: A clinico-pathological study of 1000 cases. Br J Obstet Gynaecol 1983; 90: 84-6.
10. Sinha R. Gupta D. Genital tract tuberculosis with myometrial involvement. Int J Gynecol Obstet 1997; 57: 191-2.
11. Nogales F. The Pathology of Female Genital Tuberculosis. Obstet Gynecol 1979; 53: 422-8.
12. Anderson G. Tuberculosis in pregnancy. Sem Perinatol 1997; 21: 328-35.
13. Figueroa-Damián R, Martínez I, Villagrana R, Arredondo-García JL. Tuberculosis of the female reproductive tract. Effect on function. Int J Fertil 1996; 41: 430-6.
14. Marcus SF, Rizk B. Tuberculous infertility and *in vitro* fertilization. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1593-6.
15. Gurgan T, Urman B. Results of *in vitro* fertilization and embryo transfer in woman with infertility due to genital tuberculosis. Fertility Sterility 1996; 65: 367-70.
16. Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. Clin Infect Dis 1994; 19: 396-401.
17. Butler WR, Kiburn JO. Identification of major slowly growing pathogenic mycobacteria and *Mycobacterium gordonae* by high performance liquid chromatography of their mycolic acids. J Clin Microbiol 1988; 26: 50.
18. Merchant R. Endoscopy in the Diagnosis of genital tuberculosis. J Reprod Med 1989; 34: 468-74.
19. Figueroa-Damian R, Arredondo-García JL. Pregnancy and tuberculosis: Influence of treatment on perinatal outcome. Am J Perinatol 1998; 15: 303-6.
20. Yip SK, Wong SP. Unassisted conception with a normal pregnancy outcome in a woman with active *Mycobacterium tuberculosis* infection of the endometrium. J Reprod Med 1999; 44: 974-6.
21. Sellers F. Tuberculosis genital femenina. A propósito de 50 casos. Rev Esp Obstet Ginecol 1985; 44: 431-4.