

Tuberculosis o collagenosis: un dilema diagnóstico

Tuberculosis or collagenosis: a diagnostic dylemma

Gladys Abreu Suárez^{1*}

Reinaldo Sánchez de la Osa²

Vilma Hernández Hernández³

Antonio Velázquez Águila⁴

¹Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. La Habana, Cuba.

²Hospital Neumológico Benéfico Jurídico. La Habana, Cuba.

³Clínica de 43. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González". Cienfuegos, Cuba.

*Autor para correspondencia. Correo electrónico: josegv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Colagenosis y tuberculosis comparten síntomas y signos, pero además, el trastorno autoinmune y los tratamientos inmunosupresores que reciben los pacientes con collagenosis, los hacen más vulnerables a esta infección, lo que puede constituir un dilema diagnóstico.

Objetivo: Contribuir al conocimiento de la relación entre tuberculosis y collagenosis.

Presentación de casos: Se presentan tres adolescentes con tuberculosis, atendidos en el Centro de Referencia Nacional para la Tuberculosis Infantil. Dos enfermos tenían diagnóstico previo de collagenosis (artritis idiopática juvenil y polimiositis) con tratamiento esteroideo en exacerbaciones o continuo desde hacía un año, respectivamente. El tercero presentó un síndrome febril prolongado con pleuresía y pericarditis, con sospecha de lupus eritematoso diseminado. Se diagnosticó tuberculosis por test de mantoux hiperérgico. El tratamiento fue prolongado con esteroides, drogas antituberculosas y pericardiotomía al inicio del proceso, con evolución tórpida y fallo de tratamiento. Todo el tiempo se trató de descartar una enfermedad del colágeno. Se confirmó por cultivo la tuberculosis en los tres

pacientes y la evolución final fue satisfactoria. Se exponen las características de cada enfermo y se analiza la relación entre ambas entidades.

Conclusiones: Se presentan tres casos que ejemplifican la relación entre tuberculosis y collagenosis.

Palabras clave: collagenosis; tuberculosis; lupus eritematoso sistémico; artritis idiopática juvenil; esteroides; inmunosupresores.

ABSTRACT

Introduction: Collagenosis and tuberculosis share similar symptoms and manifestations; and in addition, the autoimmune disorder and immunosuppressive treatments that patients with collagenosis receive make them more vulnerable to this infection which can constitute a diagnostic dylemma.

Objective: To contribute to a better knowledge on the relation among tuberculosis and collagenosis.

Cases presentation: Three adolescents suffering collagenosis are presented. They were attended in the National Reference Center for Children Tuberculosis. Two of the patients had previous diagnostic of collagenosis (juvenile idiopathic arthritis and polymyositis) with steroids treatment in exacerbations or continuous since a year ago. The third patient presented a prolonged febrile syndrome with pleurisy and pericarditis, with suspicions of disseminated lupus erythematosus. Tuberculosis was diagnosed by the test of hyperergic Mantoux. The treatment was prolonged with steroids, antituberculosis drugs and pericardiectomy at the beginning of the process, with bad evolution and failure of the treatment. All the time it was intended to rule out collagen disease. Tuberculosis was confirmed by culturing in the three patients and final evolution was satisfactorily. Characteristics of each patient were exposed and it was analyzed the relation among both diseases.

Conclusions: Three cases that exemplify the relation among tuberculosis and collagenosis.

Key words: collagenosis; tuberculosis; systemic lupus erythematosus; juvenile idiopathic arthritis; steroids; inmunosupressives.

Recibido: 02/05/2018

Aprobado: 28/05/2018

INTRODUCCIÓN

Hace más de 90 años, la historia médica recoge la experiencia de *Forrestier* en Francia y algunos clínicos en Alemania, que relacionaron la inflamación crónica de la tuberculosis (TB) con la que se observaba en la artritis reumatoide (AR); de ahí la utilización de sales de oro para el tratamiento de esta enfermedad del colágeno, que llega hasta nuestros días, y se usaba en aquel entonces para tratar la tuberculosis pulmonar.⁽¹⁾

Esta relación entre ambas entidades, también se ha descrito en el lupus eritematoso sistémico (LES),^(2,3,4,5,6,7,8,9) y con menos frecuencia en otras enfermedades del colágeno como polimiositis, dermatomiositis,⁽²⁾ y espondilitis anquilosante.^(10,11)

Existen un grupo de síntomas inespecíficos que son comunes entre la TB y las enfermedades del colágeno, como son el síndrome febril prolongado, la astenia, las linfadenopatías, las lesiones pulmonares, las articulares y de piel, entre otras.^(12,13)

En la actualidad se conoce que los pacientes con enfermedades del colágeno tienen una predisposición genética, sobre la que actúan en determinado momento factores desencadenantes externos, entre ellos las infecciones en general y particularmente las producidas por *mycobacterias*.^(14,15,16)

La ocurrencia de ambas enfermedades en un mismo paciente se ha incrementado en los últimos años, asociado a la administración de esteroides y otras drogas inmunosupresoras y al advenimiento de agentes biológicos en el tratamiento de las colagenosis,^(1,10,15,17) sin dejar de tener en cuenta las alteraciones inmunitarias en estos enfermos.^(2,15,18) En la AR, conocida actualmente como artritis idiopática juvenil (AIJ), hay una disrregulación importante de linfocitos T y B y en la comunicación entre estas células y las células presentadoras de antígenos, con formación de autoanticuerpos y complejos inmunes, así como liberación de citocinas inflamatorias,^(15,16) con mayor afectación de la inmunidad innata que la adaptativa en las formas sistémicas.⁽¹⁹⁾ En el LES se describe un defecto en la apoptosis celular, alteraciones en la función de linfocitos T y B; concentración elevada de citocinas inflamatorias, anormalidad del sistema del complemento, así como producción de autoanticuerpos.^(14,20) Hay teorías que describen probable relación entre las proteínas de choque térmico (en inglés *Heat shock protein -Hsp*)^(2,13,14,15) y de los receptores toll (TLR),⁽²⁾ en la comorbilidad lupus eritematoso sistémico y TB (LES –TB).

Motivados por el diagnóstico de TB en dos adolescentes que presentaban colagenosis y en otra adolescente, que podía presentar y así se pensó, una comorbilidad TB-LES o un

diagnóstico único de colagenosis, y teniendo en cuenta las dificultades diagnósticas que existieron, revisamos la interrelación entre estas enfermedades, que pueden superponerse o imitarse e informamos estos casos con el objetivo de contribuir a resolver este importante dilema diagnóstico.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1. Adolescente masculino de 15 años, con antecedentes de polimiositis y tratamiento esteroideo con prednisolona 10 mg diarios por un año. Comienza con fiebre elevada, dolor torácico, disnea y pérdida de peso. Derrame pleural grande, pero no lesiones pulmonares, prueba de mantoux anérgica. Niegan contacto TB. Líquido pleural serofibrinoso con glucosa y pH normal, con predominio linfocitario, que reaparece después de drenado. Cultivo de líquido pleural positivo a *Mycobacterium TB* (MTB). Evoluciona bien con tratamiento según Programa Nacional de Control de la TB (PNCT).

Caso 2. Adolescente femenina de 17 años. Padece AIJ monoarticular desde los dos años de edad y lleva tratamiento con cloroquina; usa esteroides en crisis. Dolor en parte superior de la espalda desde hace tres meses. Ingresa por dolor torácico y fiebre, derrame pleural moderado, serofibrinoso, con glucosa y pH normal y predominio linfocitario, prueba de mantoux anérgica. En una radiografía torácica, realizada hacia diez meses, en ocasión de una apendicitis, se observaron retrospectivamente lesiones nodulillares en vértice izquierdo, las cuales se mantuvieron y visualizaron en el estudio radiográfico actual (Figs. 1A y 1B). En la tomografía axial computarizada (TAC) se ven mejor estas imágenes, con nódulos cavitados e imagen en “árbol en brote” (Figs. 1C y 1D). Se induce el esputo, por no tener tos y el examen directo es negativo, pero con cultivo positivo a MTB. Inicia tratamiento antituberculoso con buena evolución y ganancia de peso.

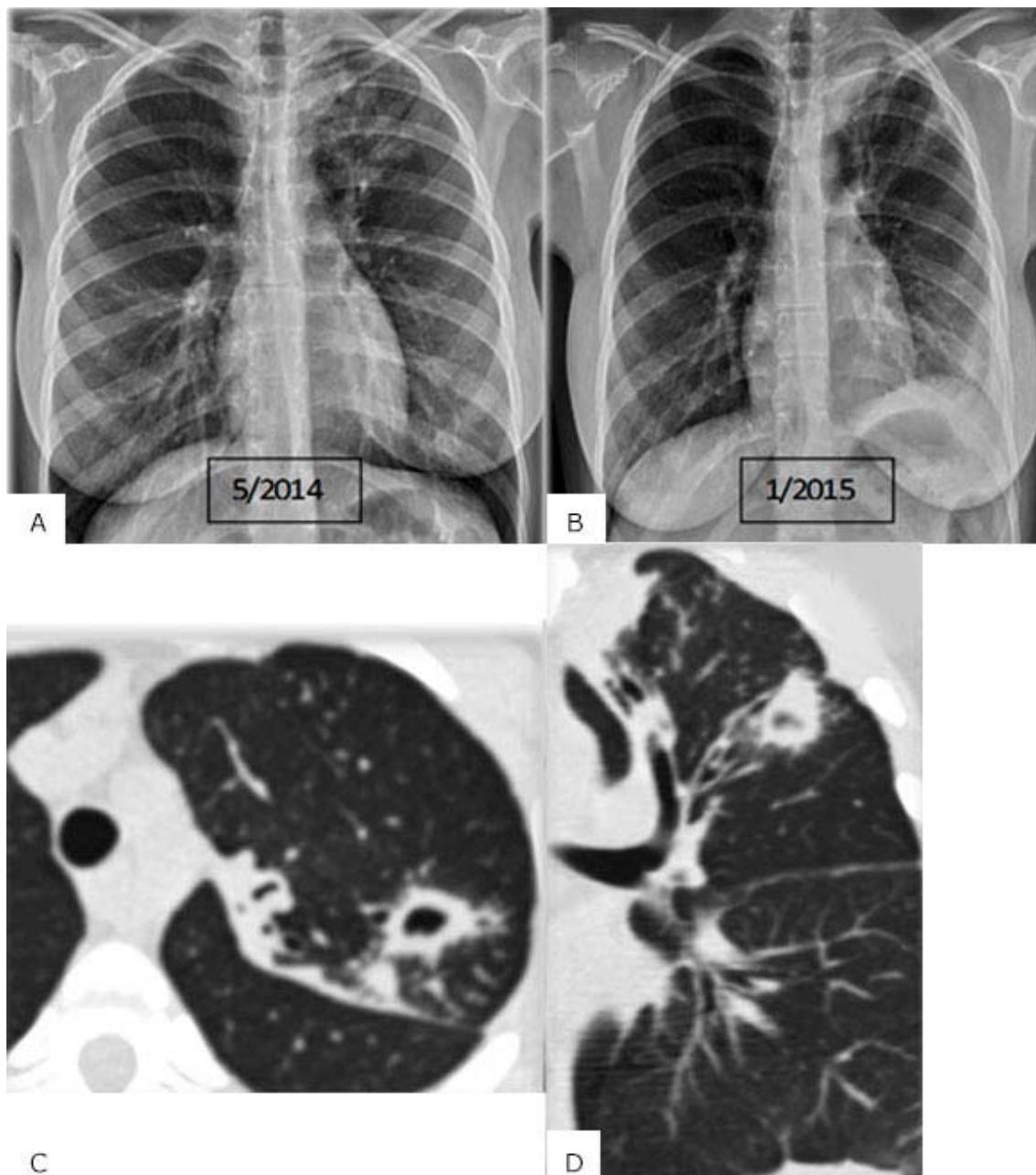


Fig. 1 - Paciente No. 2. Observe en A lesiones nodulillares en vértice izquierdo y ocho meses después, en B, las lesiones son más densas, con elevación del hemidiaphragma y presencia de derrame pleural. C y D muestran en la TAC presencia de cavidades y patrón de "árbol en brote" sugestivo de infección.

Caso 3. Adolescente femenina de 17 años. Historia de salud previa, aparece fiebre prolongada, pérdida de peso y evolutivamente derrame pleural serofibrinoso, sin lesiones pulmonares, al cual se asocia posteriormente pericarditis sintomática, que requiere drenaje y tratamiento con esteroides. Se trató de descartar LES, pero no fue concluyente. Niegan contacto TB. Se realiza prueba de tuberculina que es hiperérgica y se inicia tratamiento antituberculoso con mejoría, pero no recupera el peso y mantiene astenia. Al terminar el

tratamiento con drogas antituberculosas aparece aumento de volumen por debajo de mama izquierda, que drena contenido caseoso y deja un orificio de 2 cm, de aspecto granulomatoso. Presenta además masa fluctuante por delante del esternón. Radiografía torácica normal (Fig. 2A) pero TAC con lesiones alveolares heterogéneas, de aspecto granulomatoso, cavitadas, en vértice izquierdo con imagen de "árbol en brote" (Figs. 2B y 2C) y una colección retroesternal que fistuliza a través de un espacio intercostal en el sitio inferior a la mama (Fig. 2D). Adenopatías subcarinales y mediastinales. Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real en esputo, negativa para MTB. Se realiza biopsia con aguja fina de lesión preesternal y drena un pus espeso, con cultivo positivo a MTB. Se inició retratamiento con cinco drogas según PNCT, finalmente curó.

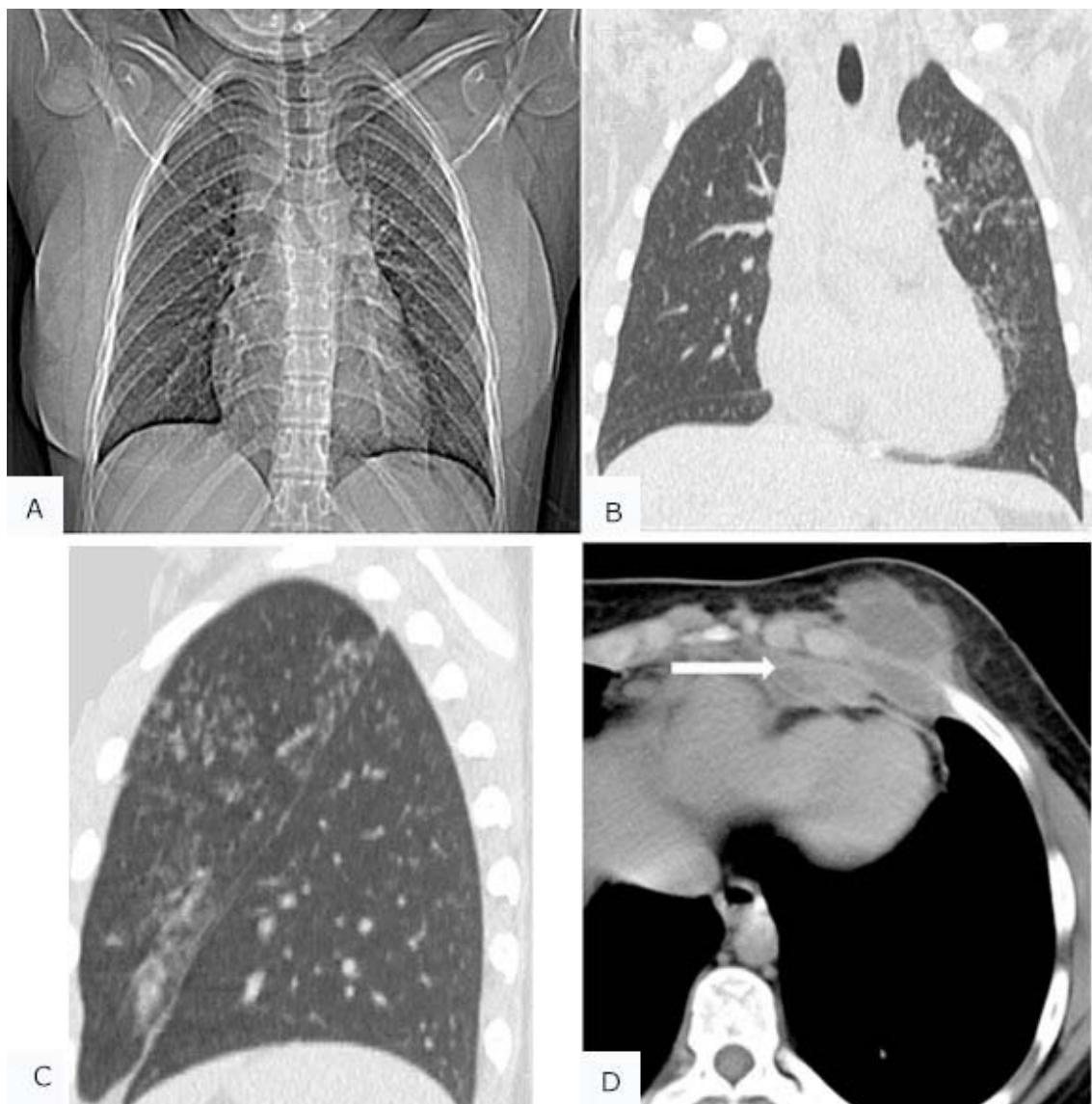


Fig. 2 - Paciente No. 3. Observe en A la radiografía normal y como en la TAC

se aprecian lesiones nodulillares en LSI en B y C. La flecha en D señala colección retroesternal que fistuliza a través de un espacio intercostal.

DISCUSIÓN

El pulmón puede estar afectado en todas las enfermedades del tejido conectivo, pero el patrón varía con cada una de las diferentes afecciones.^(21,22)

Estas anomalías responden fundamentalmente a tres factores: en primer lugar el riesgo de infecciones por los trastornos de la inmunidad humoral o celular que presentan y los tratamientos inmunosupresores; en segundo lugar, las inducidas por drogas relacionadas con el tratamiento y en tercer lugar, el daño producido por la inflamación crónica y la liberación de citocinas.^(18,19,21,23,24,25,26) La neumonía infecciosa es la causa de enfermedad pulmonar más frecuente en el LES, puede ser secundaria a bacterias Gram positivas y negativas,^(19,27) pero también la ocasionan patógenos oportunistas como hongos y MTB.⁽²¹⁾ La farmacoterapia en las enfermedades del colágeno comprende drogas (esteroideos, drogas citotóxicas y modificadoras de la enfermedad reumática y productos biológicos) que producen inmunosupresión y favorecen infecciones respiratorias.^(12,17,19) También se informa que la administración de algunas drogas (penicilamina, metrotexate, antinflamatorios no esteroideos y salicilatos) puede producir neumonitis por hipersensibilidad, bronquiolitis obliterante, hemorragia pulmonar, fibrosis alveolar e intersticial y broncoconstricción.⁽²¹⁾

Secundario a la inflamación crónica sistémica, en el sistema respiratorio pueden afectarse la pared torácica, el diafragma, las pleuras, el intersticio, vasos pulmonares, alveolos y vías aéreas.^(13,14) La toma pleural es frecuente en LES y AIJ, pero es rara en polimiositis, dermatomiositis y enfermedad mixta del colágeno, donde la afectación más frecuente es la enfermedad pulmonar difusa. En pacientes con LES es más frecuente la afectación respiratoria, los derrames son generalmente pequeños, bilaterales y pueden asociarse a pericarditis, casi siempre son serosanguíneos y a veces hemorrágicos, con glucosa y pH normal, con neutrófilos; en casos crónicos hay predominio linfocitario. Son más frecuentes al inicio de la enfermedad, cursan con fiebre, tos y disnea, aunque pueden evolucionar de forma asintomática en un grupo de enfermos.^(14,21,22) Suelen ser recurrentes y acompañar a la neumonía lúpica.⁽²⁷⁾

En la AIJ los derrames son más frecuentes en pacientes con severa enfermedad articular, con nódulos subcutáneos y el pH y la glucosa están disminuidos, con predominio linfocitario, generalmente con síntomas leves;⁽²⁷⁾ también se asocian a pericarditis y

exacerbación de la artritis en algunos enfermos.^(14,20,22) En algunos pacientes pueden verse nódulos pulmonares bien circunscritos, que se asocian a nódulos periféricos y en ocasiones a hemoptisis y neumotórax.⁽²⁸⁾ La cavitación apical extensa en ausencia de nódulos se ha descrito, pero suele tener un curso fulminante y es muy rara.⁽²²⁾

En los casos que se presentan existió la duda diagnóstica, pero el análisis de la afectación pleural (rara en la polimiositis) y con glucosa y pH normal en la niña con AIJ, con una forma clínica oligoarticular persistente, con buena evolución a lo largo de 15 años, sin nódulos periféricos, le dio énfasis a la posibilidad de TB pulmonar asociada a un derrame pleural; ambos adolescentes con uso frecuente de esteroides. En el tercer caso, se pensó en el debut de un LES por la edad, sexo femenino, fiebre prolongada con pleuresía y pericarditis, pero la demostración de una hipersensibilidad retardada a MTB, sin otros criterios de LES, aportó un criterio diagnóstico que permitió iniciar tratamiento.

La asociación TB-LES y TB-AIJ se ha documentado ampliamente por diferentes autores, con diversos porcentajes de incidencia, mayores que en la población general y con mayor frecuencia de TB extrapulmonar, entre ellos, el estudio realizado en 556 niños turcos con LES, 1978-2001, donde registran 20 casos con TB (3,6 %), 45 % de ellos como formas extrapulmonares, con relación significativa entre altas dosis acumuladas de esteroides y los que desarrollaron TB.⁽³⁾

Otros investigadores,⁽⁶⁾ estudian retrospectivamente 652 casos de LES que recibieron pulsos esteroideos y describen 76 enfermos TB con 91 episodios, a pesar de que casi la mitad de los casos habían recibido isoniacida profiláctica. *Tam*⁽⁵⁾ en Hong Kong, *Yun*⁽⁴⁾ en Korea y sus colaboradores publican, el primero, 11 % de casos TB en 526 niños con LES, los que asocian a altas dosis de esteroides en el año previo y la concurrencia de nefritis lúpica; el segundo, en 283 niños con LES describen una tasa de 7,9 casos de TB x 1 000 pacientes por año y de 2,3 en 284 casos de AIJ, con predominio también de TB extrapulmonar y mayor tasa de recaídas en niños con AR.

Hou y otros,⁽⁷⁾ estudian retrospectivamente 3 179 casos de LES, 1985-2004 y registran 21 episodios TB, 52,4 % extrapulmonares, con diagnóstico retardado, por lo que recomiendan pensar en TB cuando se presenta un síndrome febril prolongado en estos enfermos.

En Sevilla, España un grupo de investigadores,⁽⁸⁾ informan una baja incidencia (13-1,6 %) en 789 casos de LES, también con predominio de formas extrapulmonares, pero con alta mortalidad (30,8 %), que asocian a altas dosis de esteroides y en otra población española, con hallazgos similares, otros autores,⁽⁹⁾ registran 3 casos de TB en 232 LES, para 1,3 %.

Sin embargo, la tasa es muy superior: en población general es de 30 y en los enfermos estudiados es de 187 x 100 000.

Con el uso más reciente de agentes biológicos, como los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF α), se plantea que se incrementa 4-8 veces el riesgo de adquisición de TB,^(1,10) por lo que algunos autores recomiendan descartar Infección TB latente y profilaxis con isoniacida, previa a la introducción del Factor.^(11,17,18,19,26) La prueba de tuberculina puede ser falsa negativa en estos enfermos por las alteraciones inmunológicas y el uso previo de esteroides, por lo que algunos prefieren el uso de las pruebas que miden liberación de Interferón Gamma mediante la incubación de la sangre del paciente con antígenos TB seleccionados (IGRAS).^(1,10,19,23)

En la literatura revisada existen dos series de pacientes reumatólogicos cubanos (112 pacientes con LES mayores de 18 años y 114 con AIJ mayores de 15 años). Los autores plantean que las infecciones son la complicación que observan con mayor frecuencia, pero no informan TB.^(24,25) Esto pudiera estar relacionado con la baja incidencia de TB en Cuba (6,3 x 100 000 habitantes en 2017),⁽²⁹⁾ sin embargo, no podemos olvidar que los pacientes afectados de LES y AIJ son pacientes muy vulnerables a la TB, por lo que el médico de familia, el pediatra y el reumatólogo deben tener siempre esta posibilidad en mente.

Se concluye que estos tres casos ejemplifican la interrelación entre tuberculosis y collagenosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal S, Kumar S, Agarwal GG, Srivastava R. Steroids Decrease Prevalence of Positive Tuberculin Skin Test in Rheumatoid Arthritis: Implications on Anti-TNF Therapies. *Interdisciplin Perspec Infectious Dis*. El Cairo: Hindawi Publishing Corporation; 2014. Access: 2018/06/12. Available at:
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/430134;>
<https://www.hindawi.com/journals/iph/2014/430134/cta/>
2. Barroso JC. Systemic lupus erythematosus association with tuberculosis – Critical review. *Rev Port Pneumol*. 2008;14(6):843-55.
3. Sayarlioglu M, Inanc M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Ocal L, et al. Tuberculosis in Turkish patients with systemic lupus erythematosus: increased frequency of extrapulmonary localization. *Lupus*. 2004;13(4):74-8.

4. Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Experiment Rheumatol*. 2002;20(2):127-32.
5. Tam LS, Li EK, Wong SM, Szeto CC. Risk factors and clinical features for tuberculosis among patients with systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *Scandinavian J Rheumatol*. 2002;31(5):296-300.
6. 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(4):609-15.
7. Hou CL, Tsai YC, Chen LC, Huang JL. Tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus: pulmonary and extra-pulmonary infection compared. *Clin Rheumatol*. 2008;27(5):557-63.
8. González R, Garrido R, Chinchilla E, García FJ, Castillo J, Sánchez J. Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2010;6(5):256-61.
9. Erdozain JG, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Martínez-Berriotxoa A, Aguirre C. High risk of tuberculosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2006;15(4):232-5.
10. Paluch-Oleś J, Magryś A, Kozioł-Montewka M, Koszarny A, Majdan M. Identification of latent tuberculosis infection in rheumatic patients under consideration for treatment with anti-TNF- α agents. *Arch Med Sci*. 2013;9(1):112-7.
11. Yoo EY, Choung RS, Hyun JJ, Kim SJ, Jung SW, Seol JK, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- α therapy. *Yonsei Med J*. 2014;55(2):442-8.
12. Yamazaki-Nakashimada MA, González-Serrano E, Castañeda-Narváez JL. Tuberculosis y Lupus ¿Cuál mimetiza a cuál? *Acta Pediátrica Méx*. 2006;27(6):341-8.
13. Rabinovich CE. Evaluation of suspected rheumatic diseases. In: Kliegman RM, Stanton BF, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1150-2.
14. Sadun RE, Ardoín SP, Schanberg LE. Systemic erythematosus lupus. In: Kliegman RM, Stanton BF, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1176-80.
15. Wu EY, Bryan AR, Rabinovich CE. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Kliegman RM, Stanton BF, editors. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1160-70.

16. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Design Develop Ther.* 2014;8:87-100.
17. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis.* 2014;76:261-8.
18. Sztajnbok F, Boechat NLF, Ribeiro SB, Oliveira SKF, Sztajnbok DCN, Sant'Anna CC. Tuberculin skin test and ELISPOT/T. SPOT.TB in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatol.* 2014;12:17. Access: 2017/12/04. Available at: <http://www.ped-rheum.com/content/12/1/17>
19. Swart JF, Roock S, Wulffraat NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Res Therapy.* 2013;15:213. Access: 2018/01/05. Available at: <http://arthritis-research.com/content/15/3/213>
20. Gómez Conde S. Artritis Idiopática Juvenil. En: Coto Hermosilla C, editor científico. *Reumatología Pediátrica.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 125-55.
21. Wagener JS, Soep JB, Hay IC. Collagen vascular disorders. In: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric Respiratory Medicine.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 693-703.
22. Du Bois RM, Wells AV. The lungs and connective tissue diseases. In: Mason RJ, Broadus VC, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1609-33.
23. Lee JH, Sohn HS, Chun JH, Kim HA, Suh CH, Lee YW, et al. Poor agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients and healthy controls. *Korean J Intern Med.* 2014;29:76-84
24. Ortiz N, Torres AM, Hernández MV, Fernández O. Complicaciones infecciosas en la artritis reumatoide durante una década en el Centro de Reumatología. *Rev Cubana Reumatol.* 2014;16(3):276-82.
25. Bermúdez WM, Vizcaino Y, Fusté C, González ZA, Egües JL. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Rev Cubana Reumatol.* 2016;18(2 Sup1):182-91.
26. Zavala-Flores E. Reumatología y tuberculosis. ¿Se debería considerar estudios controlados en nuestro país? *Rev Med Hered.* 2017;28:283-4.
27. Schwarz MI. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. In: Fishman AP, Elias JA, Editors. *Fishman's Pulmonary diseases and disorders.* 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1988. p. 1115-3.

28. Ysamat R, Benito A, Espejo S, Blanco M, Roldán R. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido Conectivo. Radiología. 2013;55(2):107-17.
29. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: MINSAP, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2018: 92. Acceso: 04/04/2018. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.