

Sarcoidosis, tuberculosis... o quizás ambas

Andrea Moreno González*, Víctor Madrid Romero*, Carlota Tuñón Almeida*, Sara Pintos Otero*.

*MIR. Servicio de Medicina Interna. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: Andrea Moreno González. amorenogonza@saludcastillayleon.es

RESUMEN

Introducción: Mycobacterium tuberculosis es un bacilo aerobio estricto, inmóvil, que se mantiene vivo en el medio intracelular de los macrófagos, por lo que puede persistir latente durante largos períodos de tiempo. Se considera que un tercio de la población mundial está infectado por Mycobacterium tuberculosis.

El objetivo de este trabajo es poner de manifiesto la dificultad diagnóstica inherente a esta patología, así como la importancia de establecer un correcto diagnóstico diferencial.

Exposición del caso: Se presenta el caso de una mujer de 62 años, con antecedente de sarcoidosis, que consultó por fiebre de predominio vespertino de 2 meses de evolución, con artralgias generalizadas, tos de manera esporádica y úlceras orales dolorosas, así como astenia y disnea de medianos esfuerzos. Ante el cuadro de fiebre sin foco de larga evolución, se pautó inicialmente tratamiento con corticoides y antibioterapia empírica, sin conseguir remisión.

Tras la realización de varias pruebas sin hallar resultados concluyentes, se realizó broncoscopia con toma de biopsia, obteniendo un resultado positivo en la PCR para Mycobacterium tuberculosis. Se inició tratamiento antituberculostático y, tras la resolución de la hepatotoxicidad inicial por isoniazida, la paciente presentó buena evolución con resolución de la clínica asociada.

Diagnóstico y discusión: Con estos hallazgos, se sospecha que ha podido producirse una reactivación de la enfermedad tuberculosa en el contexto del estado de inmunodepresión de la paciente, derivado del tratamiento crónico para la sarcoidosis. La gran

similitud entre estas dos patologías ha dificultado enormemente su diagnóstico, todo ello favorecido por la capacidad de la tuberculosis de presentar clínica e incluso pruebas radiológicas sugestivas de otras enfermedades, conociéndose por ello como “la gran simuladora”. Por tanto, es esencial mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Sarcoidosis, Tuberculosis, Mycobacterium, Corticoides

CASO CLINICO

INTRODUCCIÓN

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo aerobio estricto, inmóvil, que se mantiene vivo en el medio intracelular de los macrófagos, por lo que puede persistir latente durante largos períodos de tiempo. Se considera que un tercio de la población mundial, unos 1.800 millones de personas, están infectados por Mycobacterium tuberculosis. [1]

La infección suele ser por vía inhalatoria, y la primoinfección suele ser asintomática, aunque en un porcentaje reducido de casos (5%) cursa con síntomas clínicos (tuberculosis primaria). Se estima que el 15% de las personas infectadas desarrollarán enfermedad tuberculosa activa, que se produce cuando la primoinfección no ha podido ser detenida o por

reactivación de bacilos latentes en lesiones primoinfecciosas previas.

A pesar de que la localización más frecuente es el pulmón, la enfermedad tuberculosa puede llegar a afectar prácticamente cualquier órgano, siendo las formas más importantes la pleural, ganglionar, abdominal, genitourinaria, osteoarticular o meníngea. Las manifestaciones clínicas son variadas, pero también inespecíficas, no existiendo ningún signo o síntoma patognomónico de la enfermedad. [2]

A continuación, presentaremos un caso clínico con el objetivo de poner de manifiesto la dificultad diagnóstica inherente a esta patología, así como la importancia de establecer un correcto diagnóstico diferencial.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 62 años, con antecedentes destacables de sarcoidosis estadio I (diagnosticada en el año 2019, cuando se realizó estudio por conglomerado adenopático mediastínico con resultado de linfadenitis granulomatosa no necrotizante de tipo sarcoideo, descartándose síndrome linfoproliferativo) y poliartritis seronegativa severa (en corticoterapia crónica), que consultó por fiebre de predominio vespertino de aproximadamente 2 meses de evolución con artralgias generalizadas. Presentaba tos de manera esporádica y úlceras orales dolorosas, así como astenia y disnea de medianos esfuerzos. Negaba sudoración nocturna, pérdida de peso o de apetito. En la exploración física no presentaba hallazgos significativos.

Al ingreso, se inició tratamiento con prednisona 30mg/día y antibioterapia empírica. Ante el cuadro de fiebre sin foco de larga evolución, se solicitaron hemocultivos y TAC cervicotoracoabdominal, objetivándose ganglios patológicos de localización mediastínica, retroperitoneal e ilíaca. Estos hallazgos podrían estar en relación con un síndrome linfoproliferativo, un proceso infeccioso diseminado (como la tuberculosis) o bien una exacerbación de la sarcoidosis. Además, llamaba la atención un patrón micronodular difuso en ambos pulmones (Fig. 1), así como micronódulos dispersos por todo el bazo. Los hemocultivos fueron negativos, y se solicitó analítica con serologías, quantiferon (con resultado positivo) y ECA (con valores normales). Tras haber escalado la dosis de corticoide hasta 1mg/kg/día con persistencia de la fiebre y malestar general, se decidió

solicitar biopsia de adenopatía mediastínica por EBUS.

En la citometría de flujo de la biopsia transbronquial se descartó infiltración por LNH, aunque el material fue insuficiente para realizar un diagnóstico anatomopatológico. Además, las tinciones de auramina fueron negativas, por lo que se mantuvo el diagnóstico de sarcoidosis refractaria y se instauró nueva pauta de tratamiento con bolos de metilprednisolona 250mg durante 3 días, quedando la paciente afebril y con importante mejoría de la clínica asociada y del estado general. Se procedió a dar el alta hospitalaria pautando corticoterapia asociada a metotrexate.

Sin embargo, 10 días más tarde la paciente regresó al servicio de urgencias por nuevo pico febril de hasta 38,7°C asociado a edema agudo de pulmón, con desaturación de O₂ que requirió soporte ventilatorio y crepitantes diseminados en ambos campos pulmonares. Ante la mala evolución del cuadro pese a tratamiento con corticoides, se decidió realizar nuevo TAC torácico y broncoscopia, con el fin de recoger muestra para microbiología, antes de valorar un nuevo tratamiento.

El resultado de la PCR para *Mycobacterium tuberculosis* fue positivo (sin detectarse mutación en el gen *rpoB* que confiere resistencia a rifampicina), además de haberse observado durante la broncoscopia lesiones nodulares en la mucosa traqueobronquial compatibles con tuberculosis, aunque también podrían encajar en el contexto de la sarcoidosis (no fue posible la toma de biopsia dada la mala tolerancia de la paciente a la prueba). Se inició tratamiento antituberculostático con 4 fármacos, presentando buena evolución al inicio. A los 7 días del comienzo del tratamiento, la paciente comenzó a referir mal estado general, vómitos de contenido bilioso y orinas oscuras. Se objetivó ictericia conjuntival. En la analítica de control, presentaba importante elevación de transaminasas con valor de bilirrubina total de 5, a expensas de bilirrubina directa. Dada la toxicidad hepática, se decidió suspender el tratamiento y reiniciar con estreptomycin, etambutol y levofloxacino. Se solicitó ecografía de abdomen para seguimiento de la hepatotoxicidad así como antibiograma, que reveló mutación en el gen *inhA* el cual confiere resistencia de bajo nivel a isoniazida, siendo sensible a una concentración de 1 mcg/ml. Tras la resolución de la hepatitis, se reintrodujo también la isoniazida.

Cuando la paciente es vista en la consulta, un mes después, presentaba buen estado general y resolución de la disnea y de la fiebre, con mejoría de

los parámetros inflamatorios y desaparición del patrón micronodular en la radiografía de tórax (Fig. 2).

DISCUSIÓN

Es difícil precisar si el antecedente de corticoterapia para la sarcoidosis y tratamiento con inmunosupresores para la poliartritis han podido desencadenar la reactivación de la enfermedad tuberculosa, y ambas patologías han coexistido; o bien desde el principio se trató de un cuadro de tuberculosis de inicio insidioso (dado que en 2019 se realizaron tinciones con auramina pero no se llegó a realizar PCR de la muestra ganglionar, por lo que no quedaba totalmente descartado). No obstante, cabría esperar que la evolución de una tuberculosis con tratamiento corticoideo concomitante durante casi 2 años hubiese sido mucho peor y más rápida. Con los hallazgos de los que disponemos en el momento actual, nos decantamos por la primera opción.

La gran similitud entre las dos patologías ha dificultado enormemente el diagnóstico en este caso, todo ello favorecido por la capacidad de la tuberculosis de presentar clínica e incluso pruebas radiológicas sugestivas de otras enfermedades, conociéndose por ello como “la gran simuladora”. Por tanto, es esencial mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad.

Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se objetiva una radiografía de tórax anormal en un paciente que está siendo valorado por sintomatología respiratoria. Los hallazgos radiológicos fundamentales relacionados con la tuberculosis primaria son los infiltrados pulmonares, las adenopatías, la atelectasia segmentaria o el derrame pleural unilateral; mientras que en el caso de la tuberculosis secundaria o postprimaria lo más frecuente es encontrar condensaciones de tipo bronconeumónico, cavitación o incluso fibrosis.

El diagnóstico clínico de la tuberculosis se basa en signos y síntomas característicos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial a veces puede ser, como hemos visto, difícil. Este hecho, junto con las implicaciones epidemiológicas y de salud pública del diagnóstico, requiere el empleo de los medios necesarios para obtener la confirmación microbiológica, que constituye el diagnóstico de certeza.

La técnica más rápida, sencilla y accesible para realizar el diagnóstico rápido es la tinción ácido-alcohol resistente. Permite la detección en muestras

clínicas de todos los miembros del género *Mycobacterium*, pero para que sean detectables deben existir entre 5.000-10.000 bacilos/ml en la muestra. Esto hace que un porcentaje variable de los casos de tuberculosis (30-50%) no sean bacilíferos, por lo que una baciloscopia negativa nunca descarta la enfermedad. Las técnicas de tinción más empleadas son las de Ziehl-Neelsen y Auramina-Rodamina.

El cultivo para micobacterias se debe realizar en todo paciente con sospecha de tuberculosis. Es considerado la prueba de referencia y posee mucha mayor sensibilidad que la tinción, siendo capaz de detectar entre 10-100 bacterias/ml de la muestra. Además, permite aislar la micobacteria y hace posible su identificación de especie y el estudio de sensibilidad a los antibióticos.

Los métodos moleculares se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. tuberculosis* directamente en las muestras clínicas. Su principal interés teórico en el momento actual es su potencialidad en el diagnóstico rápido de enfermedad tuberculosa con una sensibilidad superior a la baciloscopia. A pesar de que se han realizado numerosos estudios para establecer su papel en el protocolo diagnóstico de la tuberculosis, el principal obstáculo para valorar su eficacia reside en la ausencia de una estandarización universal, pues existe una amplia variedad metodológica en los diferentes niveles de la técnica. La mayoría de estudios se han aplicado a la tuberculosis pulmonar, utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la IS6110 como diana genética. En las mejores condiciones de ensayo la sensibilidad es menor que el cultivo y está relacionada con la carga bacteriana, de forma que en muestras con baciloscopia positiva oscila entre el 90-100%, mientras que en aquellas con baciloscopia negativa se sitúa entre el 60-70%.

Otros métodos de diagnóstico disponibles incluyen la histología (la lesión típica de enfermedad tuberculosa en los tejidos es la inflamación granulomatosa con necrosis central y se considera un hallazgo de elevada especificidad) y la determinación de adenosina desaminasa (ADA), que se ha utilizado ampliamente en la tuberculosis pleural y que posee una sensibilidad elevada (entre el 75-98%), siendo la prueba más sensible en todas las formas de la enfermedad en serosas. [3]

BIBLIOGRAFÍA

1. Raviglione MC. Tuberculosis [Internet]. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20ª edición. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. McGraw-Hill; 2018 [cited 4th September 2021]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461§ionid=209899489>
2. Bernardo J. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of miliary tuberculosis [Internet]. UpToDate: Fordham von Reyn C, Baron EL (Ed.); 2021 [cited 4th September 2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-miliary-tuberculosis?search=tuberculosis%20diseminada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S, Ruiz-Manzano J. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Archivos de Bronconeumología [Internet]. 2010 [cited 10th June 2021];46(5):255-274. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-documento-consenso-sobre-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289610000785>

TABLAS Y FIGURAS

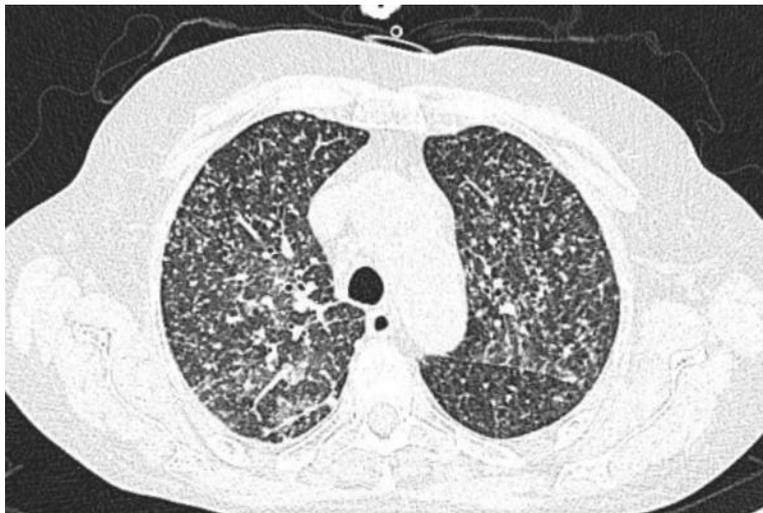


Figura 1: TAC de tórax en el que se objetiva un patrón micronodular difuso en ambos campos pulmonares.

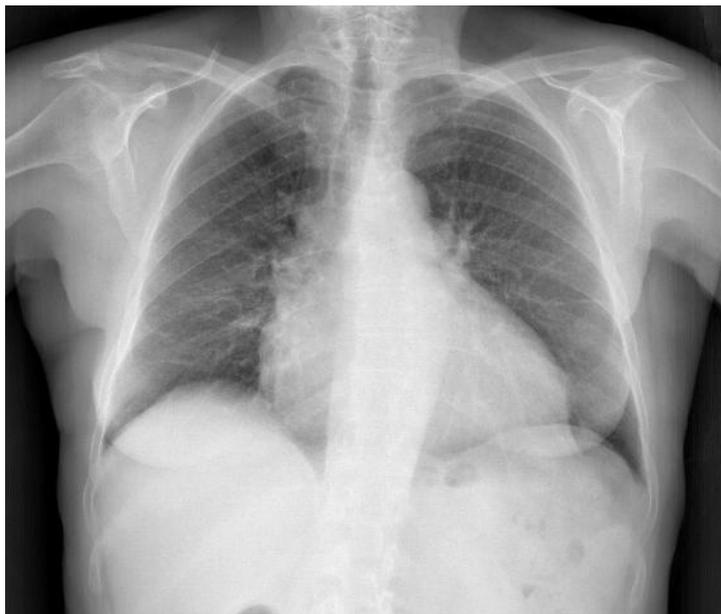


Figura 2: Radiografía de tórax que muestra campos pulmonares
Sin alteraciones significativas.