

Caso clínico

Enfermedades autoinmunes sistémicas y tuberculosis: una mala asociación

Systemic autoimmune diseases and tuberculosis: a poor association

Dr. Javier Gaudiano

Ex Residente. Postgrado Medicina
Interna

Dra. Cecilia Botta

Ex Residente. Postgrado Medicina
Interna

Dr. Diego Graña

Ex Asistente Clínica Médica. Jefe
Residentes Medicina Interna

Dr. Gonzalo Silveira

Residente Medicina Interna

Dra. Mabel Goñi

Profesor Director Clínica Médica

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes sistémicas son trastornos caracterizados por la alteración de los mecanismos reguladores de la identificación y tolerancia de las propias estructuras celulares con la resultante producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos. Una de las complicaciones más frecuentes vinculadas al tratamiento de estas enfermedades es el riesgo de infecciones, entre ellas la tuberculosis, cuya prevalencia está en aumento en nuestro medio. Presentamos tres casos clínicos de patologías autoinmunes diferentes en los cuales se tuvo como complicación el desarrollo de tuberculosis en dos topografías distintas: meníngeo-encefálica y pulmonar.

Palabras claves: Tuberculosis. Enfermedades autoinmunes sistémicas.

ABSTRACT

Autoimmune systemic diseases are characterized by the alteration of regulatory mechanisms of identification and tolerance of own cellular structures with the resulting production of autoantibodies and immune disorders. One of the most frequent complications related to the treatment of these diseases is the risk of infections, including tuberculosis, whose prevalence is increasing in our environment. We present three different clinical cases of ASD in which we observed as a complication the development of tuberculosis in two different topographies: meningoencephalic and pulmonary.

Key words: Tuberculosis. Autoimmune systemic diseases

Recibido: 10/10/16 - **Aceptado:** 14/2/17

Departamento e Institución responsables: Clínica Médica 2. Prof. Dra. Mabel Goñi. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo – Uruguay.

Correspondencia: Dr. Diego Graña. Dirección: Larravide s/n esq Cabrera. Hospital Pasteur, Montevideo-Uruguay. Correo electrónico: diegograna@vera.com.uy

Introducción

Las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) son trastornos que generan una alteración en la inmunidad tanto humoral como celular. Se ha descrito déficit del complemento, asplenia funcional, alteraciones del sistema fagocítico así como déficit en la actividad de los linfocitos T citotóxicos y alteración en la función de las células T supresoras como parte del proceso de la enfermedad.⁽¹⁻³⁾

El tratamiento de estas patologías se basa en terapia inmunosupresora a largo plazo; entre ellas los corticoides bloquean la proliferación de células T así como su actividad microbicida, lo que compromete la respuesta inmune antígeno específica aumentando así el riesgo de infección por patógenos oportunistas y típicos.^(1,2)

Las infecciones ocupan un lugar importante dentro de la morbimortalidad (30% en regiones de mayor prevalencia)⁽³⁾. Dentro de estas infecciones, destacamos la tuberculosis, enfermedad infecciosa re-emergente, causada por *Mycobacterium tuberculosis* - bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), patógeno aerobio estricto intracelular. Endémica y con incidencia en ascenso en nuestro medio (25/100.000 hab/año) situando a nuestro país como zona de incidencia intermedia a nivel internacional⁽⁴⁾.

En cuanto a la forma de presentación clínica, las extrapulmonares son más frecuentes en este grupo de pacientes, siendo dificultoso discernir entre infección y actividad de la enfermedad de base. La utilización de técnicas de biología molecular, como reacción en cadena de la polimerasa (PCR GeneXpert) constituye una herramienta de utilidad para definir esta situación.

El correcto y precoz diagnóstico tiene implicancias pronósticas así como terapéuticas. El control, seguimiento así como tratamiento de estos pacientes es llevado a cabo por la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP).⁽⁴⁾

La prevalencia de tuberculosis (TBC) en pacientes con EAS bajo tratamiento inmunosupresor es variable, según el país que reporta las mismas. Dos estudios españoles de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) refieren una incidencia de 187 casos/100.000 y 153 casos/100.000⁽¹⁾; mientras que un estudio de Filipinas que incluyó 390 pacientes con LES encontraron una incidencia de 13,8% de TBC activa, 74% de ellos presentaban únicamente compromiso pulmonar, destacando que los pacientes con infección diseminada eran los que tenían mayor índice de actividad y agresividad de su EAS, sin relación con la dosis de corticoides recibida al momento del diagnóstico.⁽¹⁾

En otro estudio retrospectivo que incluía a 283 pacientes con LES y 284 con artritis reumatoide (AR) procedentes de Corea, se halló que la afectación tuberculosa más frecuente era pulmonar y predominantemente en pacientes con LES con mayores dosis de corticoides.^(1,5)

No contamos con datos disponibles en nuestro medio sobre la incidencia de TBC en este grupo de pacientes.

Objetivo

Presentar tres casos clínicos de pacientes con EAS en actividad bajo tratamiento inmunosupresor que presentaron como complicación infecciosa el desarrollo de tuberculosis.

Actualizar la asociación entre EAS y TBC

Caso Clínico 1

Sexo femenino, 23 años. Antecedentes Personales (AP): LES (compromiso cutáneo, articular y hematológico) en tratamiento con prednisona 40 mg/día vía oral en los últimos 6 meses.

Consulta por cuadro de 4 semanas de evolución dado por alteraciones neuropsíquicas, cambios conductuales, cefalea holocraneana y dos episodios de convulsiones tónico-clónico generalizadas, sin elementos de actividad infecciosa. Del examen físico destacamos: Apirética. PM: Anemia clínica, áreas de alopecia en cuero cabelludo con lesión ulcerada de borde eritematoso (Figura 1). SNM: tendencia al sueño, bradipsíquica. Sin alteraciones de los pares craneales, sector espinal, coordinación, sin rigidez de nuca.



Figura 1: Caso clínico 1: áreas de alopecia en cuero cabelludo, presentando lesión ulcerada redondeada de bordes eritematosos

De la paraclínica inicial se destaca: Anticuerpos antinucleares (ANA) > 1/640 patrón homogéneo. Anticuerpos anti-DNA, Anti Smith, Anti RO y Anti LA positivos. Hipocomplementemia. VES 120 mm³ Hemograma: Hemoglobina 9,0 gr/dl, Plaquetas 93.000/ mm³ Linfocitos 450/mm³.

Con planteo inicial LES en actividad severa por las manifestaciones neuropsiquiátricas se comienza tratamiento con corticoides a altas dosis y se completa valoración neurológica.

TAC de cráneo con y sin contraste: sin lesiones. Angio- RNM: discreta alteración de la señal encefálica bilateral en T2 y FLAIR (Figura 2). Estudio de líquido cefalorraquídeo: aspecto claro, pandy ++, glucosa 0.87 mg/dl, proteínas 1,74 g/dl. Glóbulos blancos: 14/mm³. Cultivo bacteriológico del líquido sin desarrollo. PCR para grupo herpes virus negativo. VDRL negativo. PCR en tiempo real para Mycobacterium tuberculosis positiva.

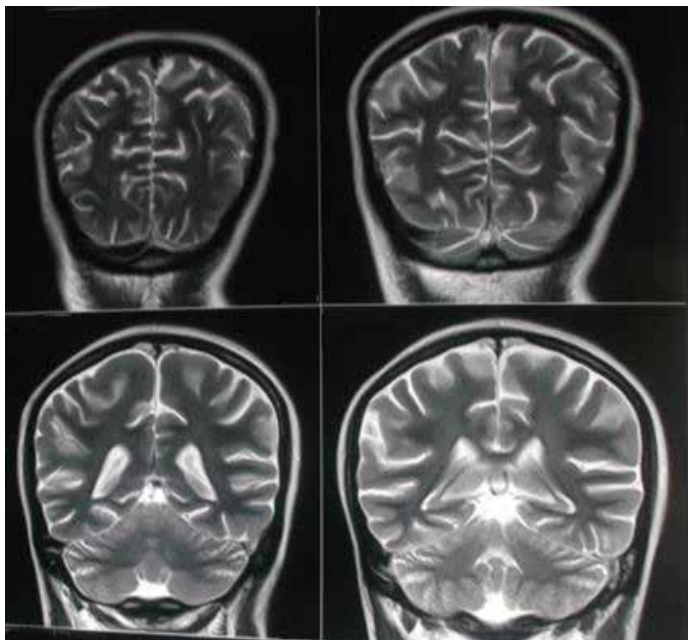


Figura 2: Caso clínico 1: Angio- RNM evidencia discreta alteración de la señal encefálica bilateral en T2 y FLAIR

Con planteo de meningoencefalitis tuberculosa en paciente cursando empuje severo de LES se inicia tratamiento antibiótico específico (rifampicina, pirazinamida, isoniacida y etambutol), manteniendo corticoides a dosis de 60mg v/o día.

Evolución clínica favorable con retroceso de las manifestaciones neurológicas y remisión progresiva de los parámetros de actividad. Como complicación presenta hepatitis toxica secundaria al tratamiento antituberculoso, que remite tras suspensión transitoria del mismo iniciando posteriormente con drogas de segunda línea (estreptomocina, etambutol y levofloxacina) durante 12 meses.

En tratamiento actual con hidroxiquina, calcio, vitamina D y plan de descenso de corticoides.

Caso Clínico 2

Sexo femenino, 52 años. AP: Hipertensión arterial, obesa.

Consulta por cuadro de dos meses de evolución dado por fiebre sin foco clínico evidente, astenia, adinamia y artromialgias. En la evolución agrega hemoptisis moderada y disnea. Del examen físico destacamos: apirética. PM: normocoloreadas. PP: FR 30 rpm, sin tirajes. Estertores crepitantes en dos tercios inferiores bilaterales.

De la paraclínica se destaca: VES 110/mm³. PCR 70. Hemoglobina 8,2 gr/dl. ANA negativo, ANCA + PR3 173 (VN < 20). Hemocultivos, urocultivo, baciloscopias y cultivo de expectoración: sin desarrollo.

Radiografía de tórax: infiltrado intersticial bilateral y difuso que compromete los 4 cuadrantes. Angio-TAC tórax: imágenes en vidrio deslustrado con ocupación alveolar bilateral y difusa, sin foco de condensación. Sin lesiones vasculares pulmonares (Figura 3).

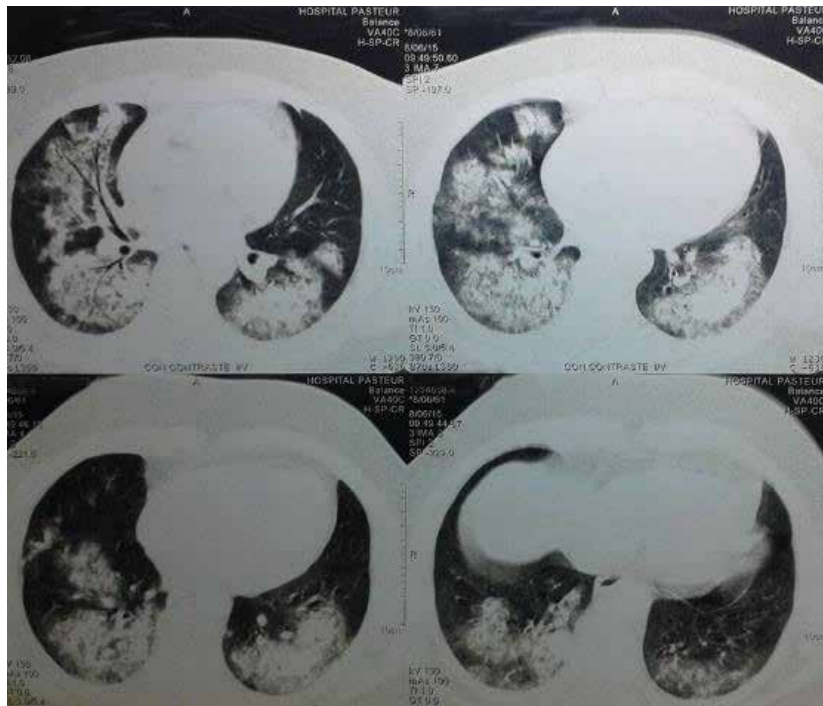


Figura 3: Caso clínico 2: TAC tórax con imágenes algodonosas sugestivas de hemorragia alveolar

Con planteo de vasculitis sistémica con afectación pulmonar se inician bolos de metilprednisolona 1 gr iv/día por 3 días y bolos de Ciclofosfamida 1 gr/mes durante 6 meses con excelente evolución clínica, paraclínica e imagenológica (Figura 4).

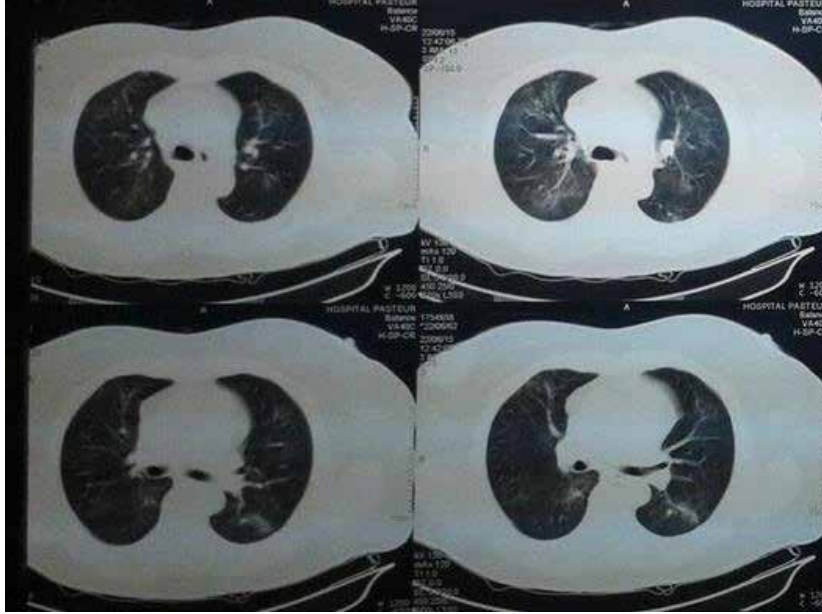


Figura 4: Caso clínico 2: TAC tórax control post bolo de Ciclofosfamida con franca mejoría imagenológica

A los tres meses del inicio de tratamiento se comprueba baciloscopia positiva (1 de 3) iniciándose tratamiento antituberculoso (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol).

Actualmente finalizando tratamiento antituberculoso (isoniacida y rifampicina por cuatro meses), en plan de descenso de corticoides e inmunosupresores.

Caso Clínico 3

Sexo femenino, 64 años. AP: AR severa con secuelas articulares deformantes en manos, pies y columna cervical diagnosticada hace 34 años inicialmente tratada con metotrexate y sales de oro que se suspende hace 10 años, continuando en tratamiento con prednisona 10 mg vo/día y leflunamida 20 mg vo/día. Enfermedad de Sjogren. Fibrosis Pulmonar. Hipertensión arterial en tratamiento.

En los dos meses previos a la consulta incrementa la dosis de corticoides a 20mg/día por intensificación de los dolores articulares.

Consulta por cuadro de 1 semana de evolución dado por exacerbación de su disnea de esfuerzo habitual que se torna CF IV, tos y expectoración muco-purulenta. Fiebre y chuchos de frío. No dolor tipo puntada de lado. Del examen físico destacamos: Febril 38 °C axilar. PM: normocoloreadas. PP: FR 28rpm. Sat O₂ 92% en VEA. Estertores gruesos tipo “velcro” bibasales. Estertores subcrepitantes difusos bilaterales. OA: secuelas deformantes en regiones en manos y pies.

De la paraclínica se destaca: Hemograma: Hb 11 gr/dl, plaquetas 238.000/mm³, glóbulos blancos 15.940 neutrófilos 12.000. PCR 74. VES 67 mm³. Factor reumatoideo 210.

Radiografía de tórax: opacidad inhomogénea con broncograma aéreo en lóbulo medio derecho y lóbulo superior izquierdo.

Antígeno neumocócico en orina negativo. Hemocultivos: sin desarrollo. PCR para TBC en expectoración positivo.

Con diagnóstico de TBC pulmonar se inicia tratamiento antituberculoso en base a isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 2 meses, continuando 4 meses con isoniacida y rifampicina.

Mejoría del cuadro respiratorio, ajustando el tratamiento corticoide de base.

Discusión

A la fecha, son varias las publicaciones a nivel internacional que vinculan las EAS con las complicaciones infecciosas, entre ellas la TBC.

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de TBC se cuentan el compromiso inmune propio de la patología de base, el tratamiento inmunosupresor (destacándose, dosis de prednisona por encima de 7,5-10 mg /día, altas dosis de metilprednisolona y la ciclofosfamida)^(2,6). Otros factores independientes de la dosis diaria de corticoides son la presencia de diabetes mellitus, IMC < 20Kg/m², tabaquismo actual y presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁽²⁾

Presentamos tres casos de EAS (LES, vasculitis y AR) con elementos clínicos y paraclínicos de actividad que desarrollaron como complicación TBC (Tabla 1)

Si bien el compromiso pulmonar continua siendo el mas frecuente, como sucedió en los casos 2 y 3, se describe un aumento relativo en esta población de las formas extrapulmonares (25-30% según la serie)^(3,7) destacándose la topografía osteoarticular, renal, partes blandas y neurológica como se observó en el caso 1.

Las pacientes 1 y 3 se encontraban bajo tratamiento corticoideo prolongado previo a la instalación del cuadro clínico, constituyendo este su principal factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. Asimismo, pese al tratamiento recibido, ambos casos presentaban claros elementos de actividad de su enfermedad de base, lo cual constituye otro factor de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones.

En el caso 2 la paciente desarrolla la infección tuberculosa posterior al inicio del tratamiento inmunosupresor (metilprednisolona y ciclofosfamida), siendo este su principal factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

El diagnóstico diferencial entre infección y empuje de EAS en ocasiones es difícil. Ambas patologías pueden tener manifestaciones generales (fiebre, malestar y repercusión general), así como manifestaciones organoespecíficas⁽⁸⁾ como compromiso neurológico en el caso 1 y respiratorio en los casos 2 y 3. Retrasos en el tratamiento de ambos procesos se relacionan con mayor morbimortalidad. La paraclínica es una de las principales herramientas diagnosticas a la hora de definir la terapéutica a instituir⁽¹⁾. En los tres casos se logro diagnostico de TBC, en el caso 1y 3 se logró el diagnóstico por técnicas de biología molecular (PCR para TBC en líquido cefalorraquídeo y expectoración respectivamente), mientras que en el caso 2 a través de la baciloscopia de esputo.

La técnica de PCR cuenta con una alta sensibilidad y especificidad siendo capaz de distinguir entre las diferentes especies dentro del complejo de las micobacterias con resultados en 2 horas, volviéndola una herramienta prometedora para el diagnóstico precoz⁽¹⁰⁾.

De acuerdo a la revisión sistemática y de meta-análisis de la European Respiratory Society se analizan 18 estudios involucrando 4461 muestras. Concluyen que la sensibilidad del PCR para TBC varía en función del tipo de muestra. En punciones ganglionares la sensibilidad promedio fue de 83,1% frente al 81,2% del cultivo; en líquido cefalorraquídeo la misma es de 80,5% frente a 62,8% del cultivo; cayendo la sensibilidad en líquido pleural a 46,4% contra un 21,4%.^(11, 12, 13,14)

Todas las pacientes recibieron tratamiento antiTBC de acuerdo a pautas Nacionales de CHLA-EP⁽⁴⁾, a la vez que se mantenía tratamiento inmunosupresor que posteriormente fue ajustado en dosis y fármaco.

Ante la mayor susceptibilidad de desarrollar infecciones oportunistas en pacientes con EAS destacamos la importancia de mantener un alto nivel de sospecha, así como el uso de herramientas paraclínicas que permitan detectar de manera precoz aquellos pacientes afectados de TBC latente.

Por el momento carecemos en el país de derivados purinicos purificados (PPD) por lo que debemos recurrir a nuevas técnicas de detección de TBC latente, entre las que se destaca técnicas inmunológicas (IGRAS – interferón gama reléase assay) como el Quantiferon. Entre los beneficios de esta nueva técnica destaca la mayor sensibilidad (90 – 98% vs 77- 90% de sensibilidad del PPD⁽⁹⁾), menor variabilidad en función del estado inmunológico del paciente, reproductibilidad, rapidez en obtener resultados.

Lamentablemente esta técnicas no están siempre disponibles, además de nos ser fácil su interpretación en los pacientes que presentan una EAS, lo que determina que en muchas oportunidades se realice la quimioprofilaxis empírica en aquellos pacientes que van a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor.

Conclusiones

Si bien no es frecuente observar reactivación de TBC en pacientes con EAS bajo tratamiento inmunosupresor, su prevalencia se encuentra en ascenso.

Se reconocen factores de riesgo para su desarrollo, debiendo tener un alto nivel de sospecha para descartar diagnósticos diferenciales y sospechar las formas de presentación extrapulmonar, la necesidad de recurrir a técnicas diagnósticas de biología molecular para la confirmación de la infección.

Finalmente destacar la importancia de buscar TBC latente previo y durante el tratamiento inmunosupresor, a efectos de realizar quimioprofilaxis.

Bibliografía

- 1- Arenas Miras MM, Hidalgo Tenorio C, Jimenez Alonso J. La infección tuberculosa en pacientes con lupus eritematoso sistémico: situación en España. *Reumatol Clin*. 2012; 9 (6): 369- 372.
- 2- Fica A. Infecciones en pacientes reumatológicos asociadas a corticosteroides y antagonistas del factor de necrosis tumoral . *Rev Chil Infectol*. 2014; 31 (2): 181-195.
- 3- Enberg M, Kahn M, Goity C, Villalón MV, Zamorano M, Figueroa F. Infecciones en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. *Rev Méd Chile* 2009; 137: 1367-1374.
- 4- Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y enfermedades prevalentes. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: informe epidemiológico año 2013 (cifras provisorias al 17.01.2014) [en línea]. Montevideo: CHLAEP; 2014 [acceso: 18/06/2014] Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/informe-epidemiologico-2013-cifras-provisorias.pdf>
- 5- Yun JE, Lee SW, Kim TH, Jun JB, Jung S, Bae SC, et al. The incidence and characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(2):127-32.
- 6- Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013 (22), 1286–1294.
- 7- Gonzalez Leon R, Garrido Rasco R, Chinchilla Palomares E, Garcia Hernandez FJ, Castillo Palma MJ, Sanchez Roman J. Tuberculosis en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2010;6(5):256–261.
- 8- Baig ZF, Raja KM, Abbas F. Case report Tuberculosis versus vasculitis. *J J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(4):630-2.
- 9- Arenas Miras MM, Hidalgo-Tenorio C, Jimenez-Gamiz P, Jiménez-Alonso J. Diagnosis of Latent Tuberculosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: T.SPOT.TB versus Tuberculin Skin Test. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 291031.
- 10- Graña D, Ponce de León C, Danza A, Gutiérrez I, Dufrechou C. Espondilodiscitis tuberculosa: uso de los exámenes complementarios con una nueva perspectiva: A propósito de dos casos clínicos y revisión de la literatura. *Arch Med Interna* 2015; 37(1):18-22.
- 11- Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014 Aug;44(2):435-46.
- 12- Lawn SD, Zumla AI. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012 Jun;10(6):631-5.
- 13- Vadwai V, Boehme C, Nabeta P, Shetty A, Alland D, Rodrigues C. Xpert MTB/RIF: a New Pillar in Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2011 Jul;49(7):2540-5.
- 14- Boulware DR. Utility of the Xpert MTB/RIF Assay for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *PLoS Med*. 2013;10(10):e100153.