

# Tuberculosis Diseminada en Pacientes con Artritis Reumatoídea

Roser Areny M.,<sup>1</sup> Claudia Morales L.,<sup>1</sup> Ángela Rivera J.,<sup>1</sup> Manuel León B.,<sup>2</sup> Rebeca Silva D.,<sup>3</sup> Natalia Prieto L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Reumatología y Servicio de Medicina, Hospital Félix Bulnes Cerda

<sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Félix Bulnes Cerda

<sup>3</sup>Alumnas de 4º año de Medicina, Universidad Mayor

## Resumen

*Paciente de sexo femenino, de 58 años con diagnóstico de Artritis Reumatoídea desde 2005, en tratamiento con Metotrexate y prednisona a dosis bajas, que desarrolla tuberculosis diseminada con compromiso articular (muñeca derecha y tobillo izquierdo), tuberculosis miliar y una adenitis axilar supurada. A pesar del tratamiento antituberculoso adecuado, la paciente permanece subfebril y desarrolla una espondilodiscitis tuberculosa. Fallece cuatro meses después de un shock séptico. Había sido vacunada en su infancia con el BCG, tenía una serología VIH negativa y no había resistencia bacilar al tratamiento efectuado.*

**Palabras clave:** Artritis reumatoídea, Mycobacterium tuberculosis, metotrexato.

## Summary

*A 58-year-old woman with rheumatoid arthritis since 2005, under Methotrexate and low-dose prednisone treatment, developed disseminated tuberculosis with septic arthritis of the right wrist and the left ankle, miliary tuberculosis, and axillary adenitis. Despite anti-tuberculosis treatment, she remained febrile and developed vertebral tuberculosis. She died four months later as a consequence of septic shock. She had received BCG immunization at birth, her HIV assay was negative, and bacillary resistance to treatment was not found.*

**Key words:** Rheumatoid arthritis, Mycobacterium tuberculosis, Methotrexate.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de tuberculosis (TBC) ha aumentado mundialmente con el SIDA desde finales de los años 80. Su frecuencia en la Artritis Reumatoide (AR), aunque discutida, parece mayor que en la población general, debido a la inmunodepresión de la enfermedad misma o por la terapia utilizada (en especial los anti-TNF $\alpha$ ).

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de paciente de sexo femenino, de 58 años, con antecedentes de AR seropositiva y erosiva, diagnosticada en 2005, tratada con Metotrexato (7,5 mg/semanal) y Prednisona (10 mg/día), BCG positiva, hipertensión arterial, alcoholismo detenido y depresión bipolar en tratamiento con carbonato de litio. Su AR es de difícil manejo por la irregularidad de sus controles, lo que impide optimizar el tratamiento (presenta elevación de las transaminasas en múltiples ocasiones) y por el contexto psiquiátrico, ya que su depresión sigue descompensada. Presenta actividad poliarticular prácticamente de manera permanente desde el inicio de su enfermedad, requiriendo cada tres a cuatro meses tratamiento inyectable con Beta-metasona. Desde enero de 2007 refiere compromiso del estado general progresivo, sensación febril no objetivada, acompañada de sudoración diurna y en particular nocturna. No refiere tos ni desgarro. En julio de 2007 presenta aumento de volumen inhabitual de muñeca derecha con fistulización cutánea, así como adenitis axilar izquierda espontáneamente fistulizada y una importante sinovitis del tobillo izquierdo (Figura 1), por lo que se hospitaliza. Se solicita estudio radiológico articular y pulmonar y se realiza artrocentesis de las articulaciones comprometidas para estudio bacteriológico, baciloscopias y cultivos para tuberculosis del líquido sinovial. Las baciloscopias y los cultivos de líquidos articulares (Figura 2) y de secreciones ganglionares son positivos para bacilo de Koch. Las radiografías pulmonares y articulares son características. Se confirma una tuberculosis articular de muñeca derecha y tobillo izquierdo (Figuras 3 y 4), una tuberculosis miliar (Figura 5) y una adenitis tuberculosa del ganglio axilar. La serología VIH es negativa.

Se inicia terapia antituberculosa con Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol, según las normas del Minsal, y se realiza drenaje quirúrgico de las articulaciones infectadas.

Durante la hospitalización, a pesar del tratamiento anti TBC, la paciente presenta febrículas y comienza a aparecer dolor lumbar permanente, diurno y nocturno, pesquisándose una espondilodiscitis tuberculosa T12-L1 (Figuras 6 y 7) con absceso frío extendido hacia piso pélvico.

Frente a la evolución tórpida de la paciente, se realiza evaluación de la resistencia bacilar al tratamiento, la que finalmente se descarta.

El absceso es drenado con buen resultado inmediato, pero la paciente fallece el 31/12/2007 de un shock séptico después de cuatro meses de tratamiento.

En la autopsia destacan pulmón, hígado, bazo y riñones con signos de shock séptico. En el examen histológico se ve en el pulmón un tuberculoma (Figura 8) y *Escherichia coli* en pulmón y vejiga. Se observan calcificaciones focales y aisladas en la meninge y en la zona superficial de la corteza temporal.



Figura 1. Aumento de volumen importante, frío y prácticamente indoloro.

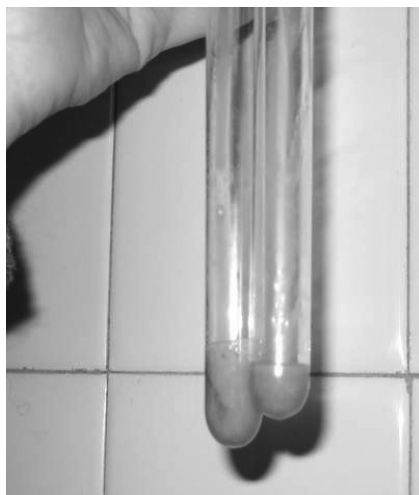


Figura 2. Líquido articular purulento procedente de muñeca derecha.



Figura 3. Radiografía anteroposterior de muñeca derecha con importante aumento de partes blandas, calcificaciones en partes blandas y erosiones tipo sacabocados en apófisis cubital.



Figura 4. Radiografía lateral del tobillo izquierdo con importante aumento de partes blandas, calcificaciones y estrechamiento articular de la tibiotalariana.

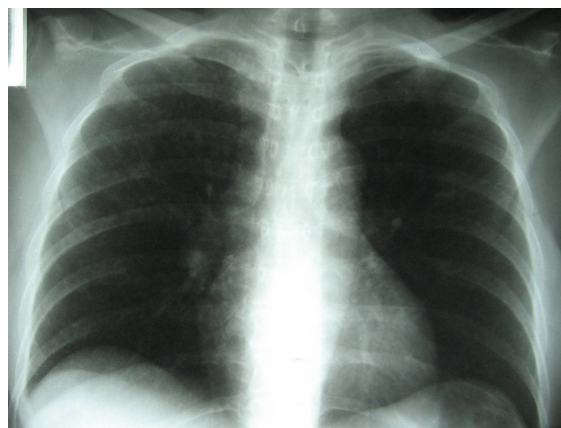


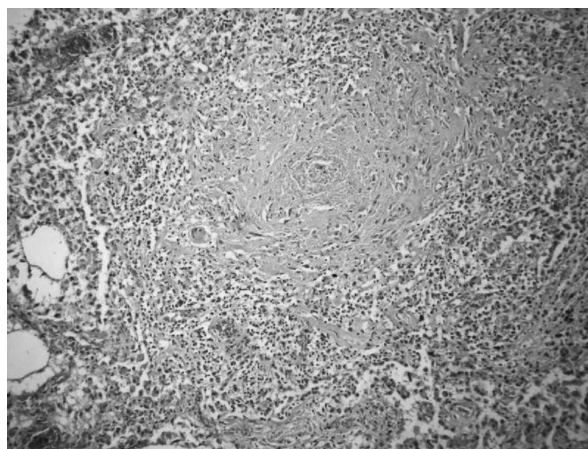
Figura 5. Radiografía de tórax anteroposterior: tuberculosis miliar.



**Figura 6.** Radiografía anteroposterior de columna lumbar con importante estrechamiento del espacio intervertebral D12-L1, aspecto borroso de los platillos vertebrales y poca reacción osteofítica.



**Figura 7.** Radiografía lateral de columna lumbar con estrechamiento del espacio intervertebral D12-L1, aplastamiento vertebral biconcavo de L1.



**Figura 8.** Tuberculoma en pulmón con células de Langerhans.

## DISCUSIÓN

En la relación TBC/AR hay que distinguir un antes y un después de la aparición de las terapias con agentes biológicos, en particular los anti-TNF alfa.<sup>(5, 6)</sup> Con éstos, la incidencia de TBC, en todas sus presentaciones, especialmente la extrapulmonar, ha aumentado notablemente en los pacientes con AR o con otras enfermedades que hayan requerido dichas terapias. La incidencia es variable en función del tipo de fármaco usado, pero su alta incidencia ha obligado a establecer normas claras de manejo antes de iniciar la terapia y una vigilancia constante, con reportes permanentes en la literatura.<sup>(7)</sup>

Contrastando con esto, la frecuencia de la TBC en los pacientes con AR antes de la era de los biológicos siempre ha sido un tema controversial; los pocos trabajos realizados al respecto son difíciles de comparar, pues las poblaciones estudiadas y los diseños son muy distintos.<sup>(1-4)</sup> Cabe destacar el trabajo peruano de Gamboa R.<sup>(1)</sup> por el sólido diseño (estudio de cohortes con 676 pacientes con AR y 664 controles, durante 10,3 años) y las características demográficas cercanas a ciertos segmentos de nuestra población. Este trabajo muestra que hay una tendencia a tener un riesgo elevado de padecer TBC en los pacientes con AR, pero que ésta no es significativa, marcando diferencia con los otros trabajos donde el riesgo era significativamente más elevado<sup>(2, 4)</sup> o inexistente.<sup>(3)</sup> No demuestra tampoco, llamativamente, que haya asociación del riesgo de desarrollar TBC con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad como el Metotrexato o con el uso de corticosteroides a dosis bajas. La existencia de comorbilidad (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica terminal) no se asoció en el estudio peruano a mayor riesgo de TBC

como en otros estudios. Si bien la controversia aportada por estos resultados sugiere la necesidad de extender en el tiempo los estudios, aumentando las cohortes, nos indica que quizás existan otros factores independientes de la AR y de las terapias usadas, y que éstos hayan influido en el desarrollo de la TBC en nuestra paciente y en su difícil manejo.

Desde el punto de vista práctico, siempre debemos tener presente la TBC en todo paciente y especialmente en aquellos cuya patología de por sí afecte el sistema inmunológico, como en la AR, ya que aunque los riesgos no están completamente determinados, éstos existen. Se recomienda evaluar exhaustivamente los antecedentes personales y familiares y realizar una radiografía de tórax buscando lesiones secuelas de TBC pulmonar. Desde el punto de vista del PPD, si bien los protocolos exigen obligatoriamente realizarlo antes de iniciar terapias biológicas y de su resultado dependerá el manejo de dichos tratamientos,<sup>(7)</sup> no existe tal indicación en terapias no biológicas. Algunos autores recomiendan realizar PPD antes de utilizar ciclofosfamida y tratar con Isoniazida si éste es superior a 5 mm. Pero el uso de ciclofosfamida en AR está limitado a formas severas, poco frecuentes. Se recomienda también el

uso de tratamiento profiláctico con Isoniazida 300 mg/día si se utilizan dosis de Prednisona >15 mg/día.<sup>(1, 8)</sup>

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gamboa R, Acevedo E, Gutiérrez C. Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. *An Fac Med Lima* 2006; 67(4):310-317.
2. Carmona L, Hernandez-García C, Vadillo C. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(7):1436-9.
3. Wolfe F, Flowers N, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis rates are not increased in arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl 1): S105 (abstract).
4. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, Miyoshi T, Tomoko M, Kagawa H, Yamamura M. Clinical characteristics of mycobacterium tuberculosis infections among rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2004; 14:143-8.
5. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E. Incidencia y características de la tuberculosis en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. *Revista Clínica Española* 2003; 203(4):178-182.
6. Medina Rodríguez F. Terapia biológica e infecciones. *Reumatol Clin* 2006; 2(6):302-12.
7. Saag K, Teng G, Patkar N, Anuntiyo J. American College of Rheumatology 2008. Recommendations for the Use for Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care and Research)* 2008 (June 15); 59(6):762-784.
8. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classifications of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:S221-S247.