

Tuberculosis extrapulmonar: Presentación atípica de compromiso de la médula ósea

Extrapulmonary Tuberculosis: Unusual Presentation with Bone Marrow Involvement

Flores, Verónica ; Trullas, María Florencia ; Jajati, Mónica ; Sívori, Martín 

Recibido: 29/09/2023

Aceptado: 25/11/2023

Correspondencia

Verónica Flores, Urquiza 609, Código postal 1405, Buenos Aires, Argentina; correo electrónico: vero.fmn@gmail.com

RESUMEN

La primera causa de muerte por enfermedad infecto-contagiosa a nivel mundial es atribuible a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis extrapulmonar representa entre un 20% y un 25% de los casos de enfermedad tuberculosa.

Frecuentemente, para arribar al diagnóstico de dichas localizaciones, se debe recurrir a pruebas diagnósticas invasivas

Se presenta el caso de un paciente de 17 años de edad con compromiso extrapulmonar de tuberculosis en médula ósea sin inmunocompromiso conocido, con síntomas de fiebre, astenia, pérdida de peso, tricitopenia y hepatoesplenomegalia, sin otros hallazgos clínicos significativos.

Se arriba al diagnóstico por cultivo positivo para tuberculosis en material de punción/biopsia de médula ósea.

Luego de un mes de tratamiento con isoniácida, pirazinamida, etambutol y rifampicina evoluciona con registros febriles aún después de recibir antibióticos por infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae*, por lo cual se inicia corticoterapia oral con buena respuesta. El paciente abandona el tratamiento luego de tres meses y medio por mala adherencia a este.

Palabras clave: Tuberculosis extrapulmonar; Médula ósea; Citopenias; Tuberculosis

ABSTRACT

The leading cause of death from a contagious infectious disease worldwide is attributable to *Mycobacterium tuberculosis* infection. Extrapulmonary tuberculosis accounts for 20-25% of cases of tuberculous disease. Frequently, in order to reach the diagnosis of these sites, invasive diagnostic tests have to be used.

We present the case of a 17-year-old patient with extrapulmonary tuberculosis with bone marrow involvement. The patient wasn't immunocompromised, and had the following

symptoms: fever, asthenia, weight loss, tricytopenia and hepatosplenomegaly, without other significant clinical findings. The diagnosis was reached by positive culture for tuberculosis in bone marrow puncture aspiration/biopsy material

After one month of treatment with isoniazid, pyrazinamide, ethambutol and rifampicin, the patient evolved with fever episodes, even after having received antibiotics for urinary tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. Thus, oral corticosteroid therapy was started, with good response. The patient discontinued treatment after three and a half months due to poor adherence.

Key words: Extrapulmonary tuberculosis; Bone marrow; Cytopenia; Tuberculosis

INTRODUCCIÓN

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) continúa siendo la primera causa de muerte a nivel mundial por enfermedad infecto-contagiosa.¹ Hasta un 25 % de los casos de tuberculosis presentan afectación extrapulmonar.^{2,3} Se produce por diseminación hematológica y linfática del bacilo MT a otros órganos. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son la ganglionar, pleural y osteo-articular.^{2,3} El problema de estas formas de tuberculosis (TB) radica en la dificultad para llegar a su diagnóstico definitivo, ya que tanto los síntomas clínicos, como las pruebas bacteriológicas directas (formas paucibacilares) y de imagen pueden ser inespecíficos. La mayoría de las veces es necesario recurrir a pruebas diagnósticas invasivas para la recolección de muestras biológicas para su diagnóstico genotípico, cultivo en medios líquidos o sólidos o de anatomía patológica.^{2,3}

En pacientes inmunocompetentes, la presentación en médula ósea como forma única de compromiso extrapulmonar es rarísima y se encuentra escasa información en la bibliografía, al igual que en inmunocomprometidos.⁴⁻¹⁰ En general está asociada a formas diseminadas miliares.⁷⁻¹¹

El objetivo de esta presentación es relatar un caso clínico de un paciente donde el compromiso de médula ósea fue la única localización extrapulmonar de la tuberculosis.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 17 años de edad, sin antecedentes de relevancia. Ingresó con un mes de evolución clínica caracterizada por registros febriles, pérdida de peso no cuantificada, sudoración nocturna, con el agregado en los últimos cuatro días de epistaxis y flictenas hemorrágicas en la mucosa yugal. No refería tos ni expectoración. No tenía en sus contactos estrechos personas con síntomas respiratorios.

Presentó en el laboratorio de ingreso por guardia tricitopenia, por lo que se decidió internación en sala de clínica médica. No hubo ningún hallazgo significativo en el examen físico. No refería antecedente de enfermedad con inmunocompromiso.

Se realizaron estudios complementarios, hemocultivos y urocultivo (sin rescates bacteriológicos), serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B y C, citomegalovirus y parvovirus B19 negativas; PPD negativa; ecocardiograma sin vegetaciones, ecografía abdominal hepatoesplenomegalia resto sin hallazgos patológicos, radiografía de tórax sin patología pleuropulmonar. Se realizó una tomografía computarizada axial corporal sobre la que se informó como único hallazgo relevante hepatoesplenomegalia homogénea. Se solicitó una tomografía con emisión de positrones con evidencia de esplenomegalia sin captaciones patológicas. Por continuar con registros febriles y tricitopenia, se realizó interconsulta con el servicio de hematología, donde se realizó una punción biopsia de médula ósea, que evidenció hiperplasia para la edad con displasia en la serie eritroide y megacariocítica. Se envió muestra a cultivo en medio sólido de Lowenstein Jensen, que reportó crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se inició tratamiento autoadministrado con isoniazida 5 mg/kg/d, rifampicina 10 mg/kg/d, pirazinamida 25 mg/kg/d y etambutol 20 mg/kg/d por vía oral. El antibiograma informó sensibilidad a isoniazida y rifampicina. Evolucionó con registros febriles diarios a pesar de tratamiento antifímico, por lo que se realiza hemocultivos sin rescates, y urocultivo (*Klebsiella pneumoniae*). Completó siete días de tratamiento con imipenem sin cambios en curva térmica. Luego de evaluación por parte del servicio de hematología se excluyeron otras causas de compromiso hematológico. En el día 32 de tratamiento antifímico, se decidió iniciar corticoterapia vía oral (meprednisona 40 mg/d por vía oral) con buena respuesta; evolucionó afebril y sin complicaciones, con mejoría de parámetros hematológicos a los veinte días de iniciada la meprednisona. Es dado de alta hospitalaria a los 52 días de tratamiento antifímico y en terapia sustitutiva con hidrocortisona; continuó el tratamiento de forma ambulatoria con regular adherencia y mejoría clínica. Abandonó el tratamiento antifímico a los tres meses y medio. Quedó pendiente la realización de la biopsia de médula ósea.

DISCUSIÓN

Las características biológicas del bacilo MT le permiten afectar casi cualquier tejido, la TB

extrapulmonar puede presentarse con diversas manifestaciones hematológicas asociadas frecuentemente al compromiso de otros órganos, incluida la pancitopenia.^{2, 3} Esta podría deberse a hiperesplenismo, detención de la maduración, linfocitosis hemafagocítica e infiltración de la médula ósea por granulomas caseificantes o no caseificantes que causan fibrosis reversible o irreversible.¹⁰⁻¹³

La TB extrapulmonar se define, utilizando los criterios de clasificación de la Organización Mundial de Salud, como aquella infección producida por MT que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar. Representan el 20%-25 % de los casos de enfermedad tuberculosa.¹ Es el resultado de la diseminación hematogena y linfática del bacilo de MT. Como resultado de esta diseminación y gracias al desarrollo de inmunidad celular específica, entre ellos la formación de anticuerpos antifactor necrosis tumoral, interleuquina-12 e interferón gamma, se crea la inmunidad protectora frente a la bacteria, con la consiguiente formación de granulomas encapsulados que contienen en su interior bacilos viables.¹

En nuestro servicio, entre 1979 y 2019, se diagnosticaron 4283 pacientes con diversas formas de presentación de TB, pero solo un caso con compromiso de médula ósea como único sitio de presentación de la enfermedad (prevalencia 0,02 %). Presentamos el caso clínico de un paciente de 17 años de edad con alteraciones hematológicas (tricitopenia), astenia, fiebre y pérdida de peso, sin otros hallazgos positivos en el examen físico, sin inmunocompromiso conocido, con cultivos, serologías negativas y hepatoesplenomegalia. Se le realizó una punción de médula ósea, que permitió mediante el cultivo en medio sólido de Lowenstein Jensen el diagnóstico de TB.

La TB extrapulmonar puede presentarse con diversas manifestaciones hematológicas, que han sido descritas en pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.⁷⁻¹¹ La anemia normocítica normocrómica fue la anomalía más común observada en todos los estudios.^{7, 11} Otras anomalías hematológicas de los glóbulos blancos incluyen leucopenia, neutropenia, linfocitopenia, monocitopenia, leucocitosis, neutrofilia, linfocitosis y monocitosis.^{3, 7} La pancitopenia fue observada solamente en pacientes con TB diseminada y puede ser explicada por infiltración granulomatosa de la TB, o el síndrome de activación macrofágica o síndrome de linfocitosis hemafagocítica.^{5, 6} Este

síndrome, a menudo fatal, responde a una respuesta inflamatoria inefectiva, caracterizada por una excesiva activación macrofágica y de células T, así como la disminución de la actividad de los linfocitos *natural killer* y citotóxicos para atacar a las células infectadas. Así tiene como resultado fagocitosis histiocítica no controlada de las células maduras en sangre y sus precursores en el sistema reticuloendotelial. Nuestro paciente tenía hepatoesplenomegalia. Esta respuesta desmedida lleva a disfunción multiorgánica mediada por citoquinas.^{5, 6} Otra explicación que descartamos que podría explicar la hepatoesplenomegalia es como forma clínica de presentación de TB diseminada.^{7, 11} Por lo general, cuando existe compromiso hepático por TB las enzimas hepáticas suelen estar altas (no era el caso en nuestro paciente), y si hubiera también afectación del bazo, frecuentemente pueden observarse lesiones radiológicas hepatoesplénicas (por ejemplo, nódulos únicos o múltiples) en la tomografía axial computarizada de abdomen o en la ecografía abdominal (tampoco aquí fue el caso).

Hakawi y cols. en una serie de 22 casos en Arabia Saudita: el 55 % no tenían antecedentes de inmunocompromiso, al igual que algunos casos reportados y nuestro paciente.^{8, 11}

La trombocitopenia también fue muy común en pacientes con TB diseminada y la trombocitosis en pacientes con TB pulmonar.^{6, 7} La punción o biopsia de médula ósea sirve para confirmar el diagnóstico bacteriológico y/o histológico.⁹ El diagnóstico tardío de las formas extrapulmonares es frecuente y conlleva a un aumento de la morbimortalidad. Los síntomas y signos pueden ser relativamente vagos y, a veces, se presentan en radiografías de tórax normales y pacientes con baciloscopia negativa, lo que dificulta la consideración de la enfermedad en el abordaje inicial.³

En muchos reportes de casos o la serie hindú de 32 casos con formas diseminadas y 23 casos pulmonares con compromiso de médula ósea, la evolución con tratamiento con drogas antituberculosas fue favorable, pero, en la serie de 22 casos de Hakawi y cols., el 45 % fallecieron debido probablemente al inmunocompromiso asociado a formas diseminadas.⁷⁻¹¹ A nuestro paciente se le inició tratamiento con cuatro drogas de primera línea para TB y a raíz de la ausencia de respuesta posterior al primer mes, se agregaron corticoides sistémicos y evolucionó hacia la desaparición de registros febriles.

Lamentablemente se perdió el seguimiento debido a múltiples abandonos por mala adherencia y vulnerabilidad social del paciente.

En referencia al uso de corticoterapia en la TB, solo con alto nivel de evidencia está acreditada en el tratamiento de la meningitis y pericarditis tuberculosa.¹³ Existen evidencias *in vitro* que los corticoides en una infección por MT pueden proteger los fibroblastos pulmonares de la muerte por micobacterias y reducir el crecimiento bacteriano intracelular en macrófagos humanos derivados de monocitos.¹⁴⁻¹⁶ Prevendrían la muerte celular necrótica de las células infectadas con MT al facilitar la desfosforilación dependiente de la proteína quinasa activada por mitógenos.¹⁴⁻¹⁶ Estos hallazgos podrían explicar cómo el uso de corticosteroides podría ser beneficioso en casos específicos de tratamiento de TB.¹²⁻¹⁴ Sin embargo, no hay evidencia de su uso en la situación clínica como la de nuestro paciente.

En conclusión, se presenta un caso clínico de incidencia muy rara con compromiso extrapulmonar de TB en la médula ósea sin inmunocompromiso conocido. Se requiere de un alto índice de sospecha de TB y descartar otras enfermedades hematológicas. En nuestro caso clínico, el diagnóstico se realizó cultivando para TB el material de punción/biopsia de la médula ósea en un paciente que se presenta con tricitopenias en estudio y síntomas de fiebre, astenia y pérdida de peso sin otro hallazgo clínico significativo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener en el tema conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022. Acceso el 6 de Julio de 2023 en <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- Ramírez-Lapausa M., Menéndez-Saldaña A, Noguero-Asensio A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit.* 2015;17:3-11. <https://doi.org/10.4321/S1575-06202015000100002>
- Ketata W, Rekik WK, Ayadi H, Kammoun S. Les tuberculoses extrapulmonaires [Extrapulmonary tuberculosis]. *Rev Pneumol Clin.* 2015;71:83-92. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.001>
- Dalugama C, Gawarammana IB. Fever with pancytopenia: unusual presentation of extrapulmonary tuberculosis: a case report. *J Med Case Rep.* 201;12:58. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1596-0>
- Padhi S, Eavichadran K, Sahoo J, G´Boy Varghese R, Bosheer A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an unusual complication in disseminated Mycobacterium tuberculosis. *Lung India.* 2015;32:593-601. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.168100>
- Ho L, Barbarot N, Desrues B. Pancytopenia in disseminated tuberculosis: think of macrophage activation syndrome. *Rev Mal Respir.* 2010;7:257-60.
- Singh KJ, Ahulwalia G, Sharma S, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of hematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Phys India.* 2001;49:788-94.
- Sari R, Bayindir Y, Sevinc A, Bahceci F, Ozen S. The triad of weight loss, fever and night sweating: isolated bone marrow tuberculosis, a case report. *J Chemother.* 2002;14:420-2. <https://doi.org/10.1179/joc.2002.14.4.420>
- Tahir M, Nida A, Qamar S. Hiding in the bone: a case of miliary tuberculosis with bone marrow involvement. *AME Case Reports.* 2018;2:36. <https://doi.org/10.21037/acr.2018.06.05>
- Chen D, Yang Z, Yang Y, Zhan Z. A rare case of disseminated tuberculosis of the bonw marrow in systemic lupus erythematosus. *Medicine Clin Case Report.* 2016;95:e3552. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003552>
- Hakawi AM, Alrajhi AA. Tuberculosis of the bone marrow: clinic-pathological study of 22 cases from Saudi Arabia. *Inter J Tub Lung Dis.* 2006;10:1041-4.
- Rose PC, Schaaf HS, Marais BJ, Gie RP, Stefan. Value of bone marrow biopsy in children with suspected disseminated mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15:200-4.
- Ministerio de Salud. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. Acceso el 6 de julio de 2023 en https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf
- Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis.* 1997;25:872-87. <https://doi.org/10.1086/515543>
- Amin A, Vartanian A, Yegiazaryan A, Al-Kassir AL, Venketaraman V. Review of the effectiveness of various adjuvant therapies in treating Mycobacterium tuberculosis. *Infect Dis Rep.* 2021;13:821-34. <https://doi.org/10.3390/idr13030074>
- Tükenmez H, Edström I, Kalsum S, et al. Corticosteroids protect infected cells against mycobacterial killing in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511:117-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.02.044>