Micobacteriosis hepato-esplénica, forma inusual de probable tuberculosis extrapulmonar. Caso clínico y revisión bibliográfica

Juan Velásquez M., Muschi Szigethi Q., Rita Panace V., Ricardo Morales I., Silvia Márquez C.,
Jacqueline Pefaur P., Alfredo Mocarquer M., Pedro Salinas C. y Carlos Beltrán B.

Hepatic-splenic micobacteriosis, unusual form of probable extrapulmonary tuberculosis. Case report and review

We report a 42 years old HIV negative male admitted for fever of unknown origin. Initial laboratory evaluation showed elevated hepatic transaminases and alkaline phosphatase and an hipodense hepatic imagen was visualized in the CT scan. Hepatic biopsy demonstrated tuberculous granulomas and alcohol fast acid rods with Ziehl Neelsen stain. Anti-tuberculous treatment resulted in resolution of fever, improvement of general condition and normalization of laboratory parameters.

Key words: mycobacteriosis, tuberculosis, fever of unknown origin, hepatic granulomatosis.

Palabras claves: micobacteriosis, tuberculosis, fiebre origen desconocido, granulomatosis hepática.

**Hospital Barros Luco Trudeau,
Santiago, Chile**

Residente Servicio de Medicina

Interna (JVM)

Departamento de Nefrología (RPV,

JPP, AMM, PSC).

Departamento de Infectología (RMI,

CBB)

Departamento de Gastroenterología

(SMC)

Universidad de Chile,

Facultad de Medicina

Estudiante de Medicina (MSQ)

Recibido: 10 marzo 2005

Aceptado: 10 agosto 2006

Correspondencia a:

Juan Velásquez Morales

yesterday67@yahoo.com

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad granulomatosa, de etiología infecciosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Su manifestación más habitual es el compromiso pulmonar, mientras que el compromiso extrapulmonar es más frecuente en hospederos inmunocomprometidos^{1,2} y conlleva un desafío diagnóstico importante que requiere una alta sospecha clínica³, presentándose muchas veces como un cuadro de fiebre de origen desconocido (FOD).

Histológicamente, la lesión típica es el granuloma caseificante, que se caracteriza por conglomerados formados por células epiteliales, monocitos, macrófagos, fibroblastos y células gigantes multinucleadas, en los que se puede aislar el bacilo de Koch².

En Chile, desde la década de los 80 se ha visto una reducción progresiva en la prevalencia de la TBC en la población general llegando a tasas inferiores a 20 casos/100.000 habitantes⁴.

Comunicamos el caso de un paciente joven con insuficiencia renal crónica y FOD que resultó ser una micobacteriosis hepato-esplénica.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 42 años de edad, con antecedentes de insuficiencia renal crónica de

etiología no precisada, diagnosticada el año 1993, sin control posterior, etilismo crónico y retardo mental leve. Consultó por un cuadro de tres semanas de evolución caracterizado por decaimiento, compromiso del estado general, anorexia, vómitos, dolor abdominal y lumbar, agregándose posteriormente fiebre.

Ingresó febril (38° C axilar), sin taquicardia, con presión arterial de 161/96 mmHg. Deshidratado, adelgazado y pálido. Presentaba una úlcera malar derecha (diámetro de 2 cm), con aumento de volumen, eritema e induración de la zona y secreción purulenta en el ojo derecho. El hígado se proyectaba 2 cm bajo el reborde costal, sin esplenomegalia. No se palpaban adenopatías.

El laboratorio reveló un hematocrito de 16%, hemoglobina 5,5 g/dL, 8.000 leucocitos/mm³ con desviación a izquierda de 5%, VHS 28 mm/h, PCR: 82 mg/L, creatininemia: 21 mg/dL, nitrógeno ureico: 155 mg/dL, natremia: 135 mEq/L, potasemia: 6 mEq/L, acidosis metabólica compensada, protrombinemia 48%, fosfatasa alcalina: 232 U/L (VN: 39-117 U/L), bilirrubinemia: 1,1 mg/dL, gammaglutamil transpeptidasa: 20 U/L, (VN: 7-32 U/L), transaminasa oxaloacética: 21 U/L (VN: 10-50 U/L). El cultivo de la úlcera malar fue positivo para *Staphylococcus aureus* meticilina sensible. Los hemocultivos, urocultivo, serología para VIH (ELISA), HBsAg, VHC (ELISA), VDRL, PPD, baciloscopias de expectoración (dos) y de orina (seis) fueron negativos.

Figura 1. Tomografía axial computada de abdomen: hepatomegalia homogénea con imágenes focales hipodensas inespecíficas.

Figura 2. Biopsia hepática: granulomatosis hepática con presencia de bacilo ácido alcohol resistente.

La radiografía de tórax fue normal y la ecografía abdominal demostró evidencias de daño hepático crónico moderado, hepato-esplenomegalia, bazo de 13 cm, colelitiasis y riñones pequeños simétricos. Sin ascitis.

Se realizó hidratación parenteral, corrección del estado ácido-base y electrolítico, con lo cual se evidenció una mejoría importante de los parámetros nitrogenados y se indicó terapia antimicrobiana empírica con ceftriaxona 1 g/día (ev) y cloxacilina 2 g c/6 h (ev) durante diez días, con mejoría significativa de la úlcera malar.

Evolucionó con persistencia de la fiebre asociándose diarrea sin elementos patológicos; un coprocultivo demostró abundante desarrollo de *Candida albicans*. A esto se agregó progresiva leucopenia llegando a 2.900 leucocitos por lo que se decidió realizar biopsia medular que fue informada como: "hiperplasia eosinofílica" y el mielocultivo arrojó la presencia de *Candida albicans*. Con estos elementos se planteó el diagnóstico de candidiasis diseminada y se inició tra-

tamiento con fluconazol 150 mg/día oral (dosis ajustada según función renal).

Al décimo día persistía febril por lo que se cambió a anfotericina B deoxicolato 40 mg/día (ev) junto con iniciar hemodiálisis. Una semana después aún permanecía febril, pesquisándose elevación de parámetros de función hepática: fosfatasas alcalinas de 1.058 U/L, gammaglutamil transpeptidasa de 573 U/L, transaminasa oxalacética de 68 U/L, y valores normales de bilirrubinemia.

Ante la sospecha de candidiasis hepato-esplénica se solicitó TAC de abdomen que mostró hepatomegalia homogénea, con imágenes focales hipodensas inespecíficas aisladas en hígado y bazo, vesícula en porcelana, riñones atróficos e hidroureteronefrosis izquierda (Figura 1). No se visualizaron colecciones, adenopatías ni líquido libre. Ante estos hallazgos y nula respuesta a anfotericina B (700 mg totales), se decidió efectuar una biopsia hepática transparietal cuyo estudio histológico reveló la existencia de granulomatosis hepática con presencia de bacilos alcohol-acido resistentes (BAAR) (Figura 2); la realización de cultivo no fue factible ya que la muestra obtenida fue escasa.

Con la hipótesis de tratarse de una TBC, se efectuó la terapia específica con isoniazida, pirazinamida, etambutol y rifampicina, ajustando los fármacos según el peso y función renal del paciente, hasta completar 7 meses. La curva febril cayó al segundo día de tratamiento, con una mejoría concomitante del estado general y del laboratorio hepático. Al momento de este reporte el paciente está asintomático, permanece en hemodiálisis y completó terapia anti-tuberculosa.

Discusión

La TBC, enfermedad que en décadas pasadas parecía controlada, en especial en países desarrollados, cobra actualmente mayor fuerza por distintos factores tales como migraciones poblacionales, enfermedades²⁻⁷, y tratamientos que conllevan inmunosupresión^{6,8}, además de pesquisa insuficiente⁹, por lo que, últimamente se ha observado en el mundo un aumento de casos tanto en su forma clásica como atípica^{10,11}.

Nuestro país no escapa a esta realidad y, si bien se describe un descenso sostenido de la morbilidad entre los años 1990 y 2000, ésta no ha disminuido en la misma proporción en los recientes⁴.

La fiebre de origen desconocido puede ser una forma de presentación de la TBC, en especial si ésta es de origen extrapulmonar. En esta última destacan además síntomas sistémicos inespecíficos como baja de peso, diaforesis nocturna, astenia, anorexia, adinamia y otros específicos según sea el órgano afectado^{1,12}.

En los últimos años la frecuencia de TBC extrapulmonar se ha incrementado por diversos factores tales como: la mejoría en el diagnóstico, mayor número de pacientes inmunocomprometidos (infección por VIH) y otras condiciones¹³.

Su mecanismo patogénico puede ser por reactivación de focos de bacilemia primaria, propagación de TBC pulmonar o TBC primaria extrapulmonar². El principal mecanismo de diseminación es el hematógeno¹⁴.

Al involucrar sitios relativamente inaccesibles, requiere una alta sospecha clínica, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno la mayoría de las veces es tardío, haciéndose muchas veces necesario el uso de procedimientos invasores, con confirmación bacteriológica más difícil¹³.

En la pesquisa son útiles los antecedentes de contacto epidemiológico, TBC previa, presencia de infección por VIH/SIDA u otro tipo de inmunodepresión².

Se describe afección hepática con frecuencia variable en todas las presentaciones de TBC², pero el compromiso hepático exclusivo es inusual y generalmente asintomático^{6,8,12,14,15}, más aún en pacientes inmunocompetentes, por lo que puede ser un hallazgo en biopsias y necropsias².

La forma aislada de TBC hepática puede presentarse como FOD, pero también con síntomas como hepatomegalia dolorosa, (hasta 80%) y esplenomegalia (20 a 40%)^{6,12,14}, características que presentaba nuestro paciente, o simular patología biliar o tumoral, con ascitis e ictericia, como manifestaciones inusuales^{6,8,14}.

Se puede asociar con foco pulmonar o gastrointestinal y rara vez con insuficiencia hepática^{6,16}. Las alteraciones al laboratorio son inespecíficas destacando la existencia de anemia normocítica-normocroma, monocitosis, VHS elevada y PPD positivo⁴. Sin embargo, mucho más orientador es la elevación de fosfatasa alcalinas y transaminasas, en especial la GGT sin elevación importante de GOT^{1,14}, perfil encontrado en nuestro caso.

Dentro de los exámenes imagenológicos, la radiografía de tórax suele ser normal⁸ y la ecotomografía abdominal aunque inespecífica, puede mostrar lesiones micronodulares hipodensas, calcificaciones miliares o lesiones con calcificaciones centrales^{8,12}.

La TAC es la prueba de mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica, permitiendo visualizar lesiones micronodulares únicas y/o múltiples hipodensas o lesiones macronodulares, estas últimas más raras^{12,14,17}.

La sospecha diagnóstica requiere confirmación histológica, mediante la laparoscopia y biopsia hepática^{14,16} (Tabla 1).

La presencia de granulomas caseificantes, BAAR y cultivo positivo son considerados patognomónicos de micobacteriosis, pero estos hallazgos son poco

habituales, por lo que su ausencia no descarta compromiso hepático, en especial en áreas endémicas^{6,8,12,18}.

La localización más frecuente de los granulomas tuberculoideos hepáticos es lobulillar. Se disponen habitualmente en forma micronodular o miliar y en raras ocasiones en forma macronodular o pseudotumoral. Por esto, en los diagnósticos diferenciales de hepatitis granulomatosa se deben considerar sarcoidosis, metástasis, infección fúngica y linfoma^{1,6,17}.

En nuestro paciente, si bien no se pudo documentar la etiología tuberculosa del compromiso hepático, la favorable y pronta respuesta a la terapia anti-TBC nos permitieron concluir que se tratara de una hepatitis granulomatosa de origen tuberculoso.

El cultivo microbiológico en medio específico (Lowenstein-Jensen) es el estándar de oro para el diagnóstico de TBC, desgraciadamente no son infrecuentes las situaciones clínicas en que no se dispone de una muestra oportuna para el cultivo, pues no se sospecha el diagnóstico al momento de efectuar biopsia de los tejidos; en estas circunstancias, se ha destacado la utilidad de la reacción de polimerasa en cadena (RPC) que posee una alta sensibilidad y permiten distinguir la TBC de otras micobacteriosis⁸.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de granulomatosis hepática

Infecciones	
Bacterianas	Brucelosis, lues, salmonelosis, tularemia, granuloma inguinal, enf. de Whipple, bartonelosis, nocardiosis, linfogranuloma venereo
Micobacterianas	TBC, lepra, diseminación BCG
Micóticas	Histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, candidiasis, aspergilosis, actinomicosis
Parasitarias	Giardiasis, leishmaniasis, toxocariosis, toxoplasmosis, esquistosomiasis
Virales	S. mononucleosis por VEB o CMV, influenza B
Fármacos	Alopurinol, sulfonamida, penicilinas, fenitoina, carbamazepina, halotano metildopa, quinidina, hidralazina, diltiazem, procainamida
Tumores	Carcinomas, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin
Enfermedades reumatológicas	Sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, Churg Strauss, lupus eritematoso diseminado, periarteritis nodosa, artritis reumatoide, fiebre mediterránea familiar
Enfermedades digestivas	Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, colangitis, obstrucción biliar extrahepática
Adaptada de: Loja D, Vilca M, Álvarez P. (ref. 1)

Conclusiones

La TBC sigue siendo una enfermedad prevalente^{4,9,10}, que puede presentarse clínicamente de varias maneras incluido la FOD¹, forma en la que se manifestó nuestro caso.

En los pacientes inmunocomprometidos como el presente, las formas extrapulmonares son más habituales que en los inmunocompetentes y la micobacteriosis hepática es una entidad clínica muy poco frecuente, por lo que su diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica^{1,4}.

Su presentación suele ser inespecífica, siendo más frecuente el hallazgo de fiebre, hepatomegalia dolorosa y colestasia^{1,6,14} síntomas y signos que presentó nuestro enfermo.

La confirmación diagnóstica requiere de métodos invasores como la biopsia hepática, la que en esta ocasión fue determinante en alcanzar el diagnóstico.

Aunque no se pudo obtener muestra para cultivo, la favorable respuesta al tratamiento antituberculoso específico nos hace suponer que se trató de una infección por *M. tuberculosis*.

Resumen

Reportamos el caso de un hombre de 42 años, seronegativo para VIH, con fiebre de origen desconocido (FOD), asociada a elevación de transaminasas y fosfatasas alcalinas con patrón colestásico e imágenes hepáticas hipodensas en la tomografía axial computada. La biopsia hepática demostró la presencia de granulomas tuberculosos con visualización de un bacilo con alcohol-ácido resistencia. El cuadro respondió al tratamiento con fármacos antituberculosos presentando caída de curva febril, mejoría del estado general y normalización de parámetros de laboratorio.

Referencias

- 1.- Loja D, Vilca M, Álvarez P. Hepatitis granulomatosa tuberculosa como causa de fiebre de origen desconocido. *Rev Gastroent Perú* 2002; 22: 324-9.
- 2.- Lewis J, Zimmerman H. Tuberculosis de hígado y vías biliares. En Scholossberg D, ed. *Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas*. México. Editorial McGraw-Hill, 2000; 271-299.
- 3.- Moulding T. Patogenia, fisiopatología e inmunología: orientaciones clínicas. En Scholossberg D, ed. *Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas*. México. Editorial McGraw-Hill, 2000; 54-64.
- 4.- Zúñiga M. Situación de la tuberculosis en Chile-2002 y su posible evolución. *Rev Chil Enferm Respir* 2003; 19: 179-91.
- 5.- Havlir D, Barnes P. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1999; 340: 367-73.
- 6.- Bernabeu R, Paredes P, Latour J, Méndez P, Lorenzo M, Sánchez F. Absceso hepático tuberculoso en paciente inmigrante con tuberculosis pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 246-8.
- 7.- Harries A, Maher D, Graham S. TB/HIV. A clinical manual 2nd edition. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546344.pdf>
- 8.- Huang W-T, Wang C-C, Chen W-J, Cheng Y-F, Eng H-L. The nodular form of hepatic tuberculosis: a review with five additional new cases. *J Clin Pathol* 2003; 56: 835-9.
- 9.- Farga V. La conquista de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2004; 20: 101-8.
- 10.- Mackenna M, Mccray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995; 332: 1071-6.
- 11.- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing 2004.
- 12.- Mahajan S, Sood B R, Thomas M, Thakur S, Singh Pal. Macronodular hepatic tuberculosis. *J Indian Acad Clin Med* 2004; 5: 188-90.
- 13.- Ruffi G, García J F, Solera J, Moreno S. Tuberculosis. En *Protocolos clínicos S.E.I.M.C.* Aguado J M, Almirante B, Fortún J eds. www.seimc.org/protocolos/clinicos/proto7.htm
- 14.- Fontseré N, Bonet J, Bonal J, Romero R. Tuberculosis hepática en paciente con nefropatía diabética. Una presentación infrecuente. *Nefrología* 2003; 23: 550-3.
- 15.- Yorulmaz I, Uncu H, Aker Y, Sakarya A, Isisag A. Hepatic macronodular tuberculosis. *Tr. J Med Sciences* 1999; 29: 587-9.
- 16.- Rai S, Thomas WM. Diagnosis of abdominal tuberculosis: the importance of laparoscopy. *J R Soc Med* 2003; 96: 586-8.
- 17.- Engin G, Acuna B, Acuna B, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *RadioGraphics* 2000; 20: 471-88.
- 18.- Gaya D, Thorburn D, Oien K, Morris A, Stanley A. Hepatic granulomas: a 10 year single centre experience. *J Clin Pathol* 2003; 56: 850-3.