

Tuberculosis intestinal. Un reto diagnóstico

P. Martínez Tirado^a, M. López de Hierro Ruiz^a, R. Martínez García^a, J.G. Martínez Cara^a, M.M. Martín Rodríguez^a y M.M. Castilla Castellano^b

^aServicio de Aparato Digestivo. ^bServicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

RESUMEN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad frecuente en nuestro país cuya incidencia ha aumentado a consecuencia del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, la inmigración y los tratamientos inmunosupresores.

La afectación intestinal es rara. Supone un reto diagnóstico ya que carece de manifestaciones clínicas y analíticas específicas. Además, las lesiones endoscópicas son muy parecidas a las de otras enfermedades más frecuentes, como la enfermedad de Crohn. La importancia de diferenciar estas dos afecciones radica en el tratamiento con corticoides, que mejora la enfermedad de Crohn y puede suponer la muerte en la TBC.

La colonoscopia desempeña un papel importante a la hora de establecer el diagnóstico de sospecha. Los hallazgos endoscópicos más característicos de la TBC son: úlceras circulares, pequeños divertículos (3-5 mm) y pólipos fuertemente adheridos a la mucosa.

El diagnóstico de confirmación implica la demostración de granulomas caseificantes y del bacilo ácido-alcohol resistente. Actualmente, la técnica de reacción en cadena de la polimerasa se recomienda para detectar el ADN del bacilo en el tejido obtenido mediante biopsia.

Presentamos un caso de TBC intestinal en una mujer con trasplante renal, donde queda de manifiesto la dificultad diagnóstica comentada.

INTESTINAL TUBERCULOSIS. A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Tuberculosis (TB) is a common disease in Spain, whose incidence has increased due to AIDS, immunotherapy and immigration. Intestinal disease is rare and can be difficult to diagnose because its symptoms and laboratory results are nonspecific. In addition, endoscopic lesions resemble those

of other diseases such as Crohn's disease (CD). Differentiating between intestinal TB and CD is very important since steroid treatment can be life saving in CD and lethal in intestinal TB.

Colonoscopy plays an important role in establishing a suspected diagnosis. The endoscopic findings most characteristic of intestinal TB are circular ulcers, small diverticula (3-5 mm), and sessile firm polyps. The suspected diagnosis must be confirmed by the presence of caseating granulomas and/or acid fast bacilli. Polymerase chain reaction is currently recommended for assessing the presence of tubercle bacilli in tissue specimens obtained by endoscopic biopsy. We report a case of intestinal TB in a female renal transplant recipient that demonstrates the difficulty of making this diagnosis.

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo XX, la tuberculosis (TBC) intestinal era la causa más frecuente de estenosis y obstrucción intestinal. La mejora de las condiciones higienicosanitarias y el tratamiento tuberculostático redujeron su incidencia de tal modo que, en la década de 1960, en los países occidentales llegó a considerarse una rareza¹.

Actualmente asistimos al resurgir de esta vieja enfermedad a consecuencia de fenómenos como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, la inmigración y los tratamientos inmunosupresores.

La ausencia de datos analíticos específicos y la similitud clínica con otros procesos abdominales más frecuentes, como la enfermedad de Crohn, principalmente, y el adenocarcinoma, hacen de la TBC intestinal un reto diagnóstico. El diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn es fundamental, ya que los corticoides y los inmunosupresores mejoran ésta y pueden ser fatales en la TBC.

En este intento, la colonoscopia desempeña un papel importante. Permite establecer el diagnóstico de sospecha por los hallazgos endoscópicos y de confirmación por el estudio histológico y microbiológico de la mucosa colónica ileal tomada mediante biopsias.

Correspondencia: Dra. P. Martínez Tirado.
 Trajano, 5, 5.^o B. 18002 Granada. España.
 Correo electrónico: pmtirador@hotmail.com

Recibido el 2-12-2002; aceptado para su publicación el 17-2-2003.



Fig. 1. Mucosa ileal de aspecto nodular con úlceras poco profundas.

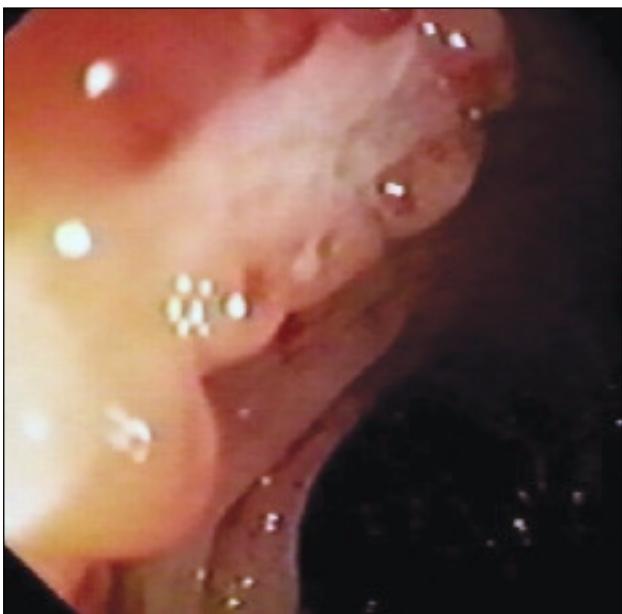


Fig. 2. Úlcera ovalada de bordes nodulares y sobreelevados, de eje mayor perpendicular al eje longitudinal del colon.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente de 48 años de edad sometida a trasplante renal por insuficiencia renal crónica terminal secundaria a enfermedad poliquística autosómica del adulto, en tratamiento con prednisona (7,5 mg/día) y ciclosporina 300 (mg/día). Dos meses después del trasplante ingresó por astenia, anorexia, fiebre de 38 °C de mes y medio de evolución y dolor en la fosa ilíaca derecha en los últimos 20 días.

En la exploración física presentaba dolor en la fosa ilíaca derecha con sensación de empastamiento. No se palpaban adenopatías periféricas y la auscultación cardiopulmonar era normal.

El estudio de laboratorio reveló una anemia normocítica y elevación de los marcadores tumorales CA19.9 (632 UI/ml [normal: 0-37]) y CA125 (470 UI/ml [normal: 0-30]). Los hemocultivos seriados, coprocultivos para virus, bacterias y parásitos, los urocultivos y serología para *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, fiebre Q y *Brucella* fueron negati-

vos, al igual que el aspirado de médula ósea y su cultivo. El Mantoux fue dudoso, y las baciloskopias de esputo, negativas. La radiografía de tórax no evidenció hallazgos de interés. La tomografía computarizada abdominal mostraba engrosamiento de la región ileocecal y la presencia de adenopatías.

Se realizó colonoscopia con ileoscopia que puso de manifiesto un ileón terminal estenótico, rígido, con úlceras poco profundas y, entre ellas, mucosa de aspecto nodular (fig. 1). La válvula ileocecal estaba afectada y permanentemente abierta. En el ciego y colon ascendente se apreciaban, de forma aislada, úlceras ovaladas de eje mayor perpendicular al eje longitudinal del colon, de bordes nodulares y sobreelevados (fig. 2). Se tomaron biopsias en las que se observaba la mucosa superficialmente erosionada y con un tejido de granulación inespecífico. En la submucosa se identificaban acumulaciones linfoides y algún elemento granulomatoso sin necrosis central, con células gigantes multinucleadas. Ante la sospecha de enfermedad de Crohn, y en espera de confirmación, se instauró tratamiento con 5-ASA y metronidazol. Tras varias semanas la paciente continuaba con fiebre y sin signos de mejoría. En este intervalo creció en el cultivo de la mucosa un bacilo ácido-alcohol resistente. Se comenzó tratamiento tuberculostático con 5 grageas/día de rifater (600 mg/día de rifampicina, 250 mg/día de isoniacida y 1.500 mg/día de pirazinamida), con lo que mejoró significativamente la sintomatología y se normalizaron los valores de CA19.9 y CA 125. La resolución del cuadro clínico y de las alteraciones bioquímicas hicieron desestimar el control endoscópico.

DISCUSIÓN

La TBC es una enfermedad frecuente en nuestro país, cuya incidencia se ha visto incrementada, en los países occidentales, por el virus de la inmunodeficiencia humana y, en menor medida, por la inmigración desde los países subdesarrollados. Otro factor que contribuye a la infección o la reactivación de *Mycobacterium* es el tratamiento inmunosupresor, de manera que los pacientes transplantados se convierten en población de riesgo. La incidencia de la TBC activa en los pacientes sometidos a trasplante renal varía según las áreas geográficas, oscilando entre un 0,5-1% en Norteamérica, un 0,7-5% en Europa y un 5-15% en la India y Pakistán. En Europa, los transplantados renales tienen un riesgo relativo de padecer TBC de 20 a 50 veces mayor que la población general². En la primera mitad del siglo XX, la TBC intestinal se consideró la complicación más frecuente de la TBC pulmonar activa. Actualmente, en el 25% de los casos en los que existe un foco pulmonar activo, se encuentra afectado el tracto gastrointestinal³. El bacilo alcanza esta localización por vía hematogena¹, linfática⁴ o mediante la ingesta del esputo contaminado¹.

Sin embargo, no siempre el foco de infección es la enfermedad pulmonar activa. Solamente en el 20% de los casos de TBC intestinal el pulmón se encuentra involucrado³.

Mycobacterium tuberculosis puede localizarse en cualquier órgano de la cavidad abdominal^{1,5}. La localización más frecuente es el tracto gastrointestinal, seguido del peritoneo y los ganglios linfáticos mesentéricos. Pueden estar afectadas múltiples zonas del intestino, pero la región ileocecal es frecuentemente la más dañada. La predilección del bacilo por esta área se atribuye a tres factores^{1,6}: a) al enlentecimiento fisiológico del contenido intestinal en esta zona; b) a la mayor capacidad de absorción, y c) a la presencia de tejido linfóide.

Otras localizaciones, en orden de frecuencia, son la región yeyunoileal, el colon, anorrecto, estómago, apéndice duodeno y esófago⁶.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. La molestia más común es el dolor abdominal crónico, referido por el 80-90% de los individuos. La pérdida de peso ocurre en las dos terceras partes de los casos, el cambio del hábito intestinal en el 20% y la fiebre entre el 35 y el 50%. Otros síntomas, como la anorexia, las náuseas, los vómitos, la sudación nocturna y la hemorragia rectal, son menos frecuentes⁶.

Dos tercios de los pacientes presentan, en la exploración física, una masa abdominal localizada en el cuadrante inferior derecho.

La anemia y el aumento de la velocidad de sedimentación son las alteraciones más comunes encontradas en el estudio de laboratorio⁶.

La elevación de los valores de CA125 y CA19.9 no es exclusiva de la patología tumoral. Los títulos de CA125 (marcador tumoral de carcinoma ovárico epitelial no mucinoso) se incrementan en otras situaciones no neoplásicas, como la endometriosis, el embarazo, la enfermedad pélvica inflamatoria y la tuberculosis peritoneal^{7,8}.

Simsek et al⁹, en un estudio de casos y controles, encontraron un aumento del CA125 sérico en el 100% de los pacientes con TBC peritoneal, con valores medios de 316 UI/ml que se normalizaron tras el tratamiento.

Se han observado alteraciones del CA19.9 en casos de pancreatitis tuberculosa y TBC pulmonar activa^{10,11}.

En nuestro caso la sintomatología predominante fue el dolor abdominal, y el dato analítico más relevante, la anemia. La elevación de los marcadores tumorales, en ausencia de ascitis y de otros hallazgos radiológicos, se consideró secundaria al proceso inflamatorio intestinal.

La TBC es conocida como la gran simuladora. Su manifestación intestinal puede semejar a la enfermedad de Crohn y, con menos frecuencia, al adenocarcinoma¹. Otras posibilidades diagnósticas incluyen el sarcoma y procesos infecciosos como la enteritis por *Yersinia*, la amebiasis y la histoplasmosis, que obligan a realizar estudios serológicos y cultivos¹. Esta dificultad diagnóstica se plasma en la necesidad de recurrir a la laparotomía para el diagnóstico de certeza en algunos casos.

En los países donde la enfermedad de Crohn y la TBC intestinal son dos enfermedades prevalentes, existe un intento continuo por diferenciar ambas entidades, ya que los fármacos que mejoran la primera pueden tener consecuencias fatales en la segunda.

La colonoscopia permite el acceso directo a la mucosa colónica e ileal, con lo que posibilita el estudio macroscópico, histológico y microbiológico. Por eso actualmente se considera el método diagnóstico de elección^{3,4,6} y ha disminuido el número de laparotomías, y por consiguiente la morbilidad que ésta comporta.

Aoki et al¹² fueron los primeros en describir los hallazgos endoscópicos más característicos de la TBC intestinal. Desde entonces han sido muchos los diagnósticos realizados mediante colonoscopia. Nagan et al¹³ han intentado buscar las diferencias entre las lesiones endoscópicas de la enfermedad de Crohn y la TBC. Han encontrado que la TBC intestinal suele manifestarse con úlceras redondeadas u ovaladas de eje mayor perpendicular al eje longitudi-

dinal del colon, con bordes irregulares, nodulares y edematosos, mientras que las úlceras de Crohn suelen ser profundas y paralelas al eje longitudinal del colon. Adyacentes al borde ulceroso, en la TBC se presentan unas formaciones polipoideas, sésiles, de 3-10 mm de tamaño, que difícilmente se desprenden con las pinzas de biopsia, a diferencia de los pólipos inflamatorios.

Estos autores describen por primera vez, en la TBC intestinal, la presencia de divertículos de milímetros de diámetro, poco profundos y de distribución difusa, que no aparecen en la enfermedad de Crohn. Por otro lado, es más frecuente que la válvula ileocecal se afecte en la TBC y se vuelva incompetente⁶.

Ambas enfermedades se incluyen dentro de las colitis granulomatosas. Algunos estudios han hallado que hasta en el 36% presentan patrones histológicos superponibles¹⁴. Una vez más, en ausencia de datos patognomónicos, aumenta la dificultad de diagnóstico. La demostración de granulomas caseificantes y de *M. tuberculosis* se considera un dato diagnóstico, pero esto solamente ocurre en una pequeña parte de los enfermos y los primeros, tras el inicio del tratamiento, pueden estar ausentes¹⁵.

Pulimoood et al¹⁶ realizaron un estudio retrospectivo en el que analizaron las biopsias de 20 pacientes con enfermedad de Crohn y otros 20 con TBC intestinal. Los parámetros histológicos evaluados fueron los granulomas (colecciones bien organizadas, redondeadas u ovaladas con células gigantes de Langerhans, polimorfas nucleares y linfocitos), los microgranulomas (colecciones de pequeño tamaño y pobremente organizadas), las úlceras y los cambios inflamatorios. Los autores encontraron, como resultado más relevante, que la TBC se caracterizaba por la presencia de un número mayor de granulomas bien definidos, de 193 µm de tamaño medio, con tendencia a la confluencia y la caseificación, localizados en la submucosa y en el tejido de granulación circundante a las úlceras. Por otro lado, los granulomas en la enfermedad de Crohn eran escasos, pequeños, de 95 µm de tamaño medio, sin tendencia a confluir ni a la caseificación, y raramente se localizaban en la submucosa.

Para obtener la máxima rentabilidad diagnóstica, las biopsias deben ser del margen de las úlceras y lo más profundas posible³.

En ausencia de granulomas caseificantes, parece obvio que el método de diagnóstico más rentable es el que puede demostrar la presencia de *Mycobacterium*. Desafortunadamente la sensibilidad y especificidad de la tinción de Zielh-Neelsen son bajas, el cultivo de la biopsia tarda aproximadamente entre tres y 8 semanas, y el resultado frecuentemente es negativo³. El punto de mira, actualmente, está en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, que de manera rápida permite identificar el ADN del bacilo en las biopsias. Según los resultados del estudio llevado a cabo por Gan et al¹⁴, presenta una sensibilidad y especificidad del 64 y el 100%, respectivamente, es independiente del patrón histológico y permite el diagnóstico de aproximadamente la mitad de los casos donde el Zielh-Neelsen es negativo.

En nuestro caso el diagnóstico fue dado por el cultivo de la biopsia, donde creció un bacilo ácido-alcohol resistente.

Si se consigue realizar el diagnóstico, la respuesta al tratamiento es excelente. La cirugía queda reservada para las complicaciones, tales como perforaciones, fistulas, abscessos y la hemorragia masiva¹⁷.

La TBC es una enfermedad camaleónica que está resurgiendo con manifestaciones atípicas. Su localización intestinal, aunque infrecuente, debe considerarse en el diagnóstico diferencial del dolor abdominal crónico, con lesiones ileocólicas, principalmente en la población de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horvath K, Whelan R. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:692-6.
2. Tuberculosis guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:39-43.
3. Arnold C, Moradpour D, Blum HE. Tuberculosis colitis mimicking Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2294-6.
4. Kim MK, Lee A, Choi KY, Lee KY, KwaK JJ. Intestinal tuberculosis: clinicopathologic analysis and diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol* 1997;93:4:606-9.
5. Swroop VS. Intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1982.
6. Leung V, Tang W, Cheung C, Lai M. Importance of ileoscopy during colonoscopy for the early diagnosis of ileal tuberculosis: report of two cases. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:813-5.
7. Sancho Bueso T, Martínez Arija T, García García B, Rodríguez Álvarez de la Marina J, García Puig J. Antígeno CA-125 como marcador de tuberculosis peritoneal. *Rev Clin Esp* 2001;201: 614-5.
8. Bilgin T, Karabay A, Dolar E, Develioglu OH. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:29-4.
9. Simseck H, Savas MC, Kadaiyifci A, Tatar G. Elevated serum CA-125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1174-6.
10. Heitmann P, Kratsch B, Loschke S, Klempa I. Tuberculosis of the pancreas – a clinical rarity. *Chirurg* 2001;76:739-41.
11. Komiya T, Matsushima T, Kimura M, Adachi M. A case of endobronchial tuberculosis with high serum CA19.9 and SLX level. *Kekkaku* 1994;69:615-9.
12. Aoki G, Nagasaki K, Nakae Y. The fibercolonoscopic diagnosis of intestinal tuberculosis. *Endoscopy* 1971;7:113-8.
13. Nagan M, Okasha H, Ismail Z, El-Fatatty M, Okasha S, Monir E. Endoscopic diagnosis of colonic tuberculosis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001;53:789-3.
14. Gan HT, Chen YQ, Ouyang Q, Bu H, Yang XY. Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1446-51.
15. Pulimood AB, Ramakrishna BS, Kurian G, Peter S, Patra S, Mathan VI, et al. Endoscopic mucosal biopsies are useful in distinguishing granulomatous colitis due to Crohn's disease from tuberculosis. *Gut* 1999;45:537-41.
16. Bhargava D, Kushwaha AKS, Dasarathy S, Shriniwas DM, Chopra P. *Gastrointestinal Endoscopy* 1992;38:571-4.
17. Ha HK, Ko GY, Yu ES, Yoon K, Hong WS, Kim HR, et al. Intestinal tuberculosis with abdominal complications: radiologic and pathologic features. *Abdom Imaging* 1999;24:32-8.