



Tuberculosis diseminada en una adolescente con diabetes mellitus tipo 1: un caso inusual que imita una enfermedad autoinmune

Christine Arango-Slingsby¹, Luis Gabriel Vinasco-Sánchez², Juan Pablo Orozco-Hernández³, Andrés Enríquez Calvache⁴, María Fernanda Rodríguez-Ballesteros⁵, Daniela Franco-Herrera⁵, Hamilton Andrés Marín-Rincón⁵

RESUMEN

La tuberculosis es una de las principales causas de mortalidad en el mundo, a pesar de los múltiples controles y estrategias del tratamiento. La forma diseminada corresponde al 5 % de las presentaciones. Reportamos el primer caso en la literatura de una paciente adolescente con diabetes mellitus tipo 1 y tuberculosis diseminada quien presentó síntomas constitucionales asociados con un dolor lumbar, inicialmente interpretado como sacroileítis no infecciosa y una probable enfermedad inflamatoria intestinal.

PALABRAS CLAVE

Diabetes Mellitus; Sacroileítis; Tuberculosis Miliar

SUMMARY

Disseminated Tuberculosis in a girl with Type 1 Diabetes Mellitus: An unusual case mimicking an autoimmune disease

Tuberculosis is one of the leading causes of mortality in the world despite multiple control and treatment strategies. Disseminated tuberculosis corresponds to 5% of cases. We report the first

¹ Médica Pediatra, Subespecialista en Reumatología. Docente en Pregrado de Pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia.

² Médico Pediatra, Subespecialista en Infectología. Docente en Pregrado de Pediatría, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia.

³ Médico Investigador, Grupo de Investigación Salud Comfamiliar, Docente Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia.

⁴ Médico Pediatra, Subespecialista en Gastroenterología, Clínica Comfamiliar, Pereira, Risaralda, Colombia.

⁵ Médico, Programa de Medicina, Universidad Tecnológica de Pereira, Risaralda, Colombia.

Correspondencia: Juan Pablo Orozco Hernández; jporozco1994@hotmail.com

Recibido: septiembre 26 de 2019

Aceptado: diciembre 3 de 2019

Cómo citar: Arango-Slingsby C, Vinasco-Sánchez LG, Orozco-Hernández JP, Enríquez-Calvache A, Rodríguez-Ballesteros MF, Franco-Herrera D, et al. Tuberculosis diseminada en una adolescente con diabetes mellitus tipo 1: un caso inusual que imita una enfermedad autoinmune. *Iatreia*. 2020 Jul-Sep;33(3):280-85. DOI 10.17533/udea.iatreia.53.

case in literature of an adolescent patient with type 1 diabetes mellitus and disseminated tuberculosis, who had constitutional symptoms associated with low back pain and was initially, interpreted initially as non-infectious sacroiliitis and a probable inflammatory bowel disease.

KEY WORDS

Diabetes Mellitus; Sacroiliitis; Tuberculosis, Miliary

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad causada por la *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria descubierta por Robert Koch en 1882 ⁽¹⁾. Es la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso en todo el mundo. En el 2017, se estimó que una cuarta parte de la población mundial estaba infectada con el bacilo, de la cual, 10 millones desarrollarían la infección activa ⁽²⁾. De estos el 10 % ocurrió en niños menores de 15 años ⁽³⁾. Esta prevalencia podría ser de hasta el 40 % dada las dificultades en el diagnóstico y la intervención limitada de los programas de tuberculosis en los niños ⁽⁴⁾. Asimismo, se ha identificado una mayor incidencia de esta infección en los adolescentes que en los niños o adultos ⁽⁵⁾.

Entre los factores de riesgo para desarrollar la tuberculosis en niños se encuentran inmunodeficiencias tales como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), uso de fármacos inmunosupresores, diabetes mellitus (DM) y algunas características sociodemográficas como la pobreza y el hacinamiento ⁽⁴⁾. La incidencia del VIH se ha mantenido estable en la población pediátrica en los últimos años ⁽⁶⁾, en comparación con la DM que ha incrementado con el tiempo ⁽⁷⁾. Esto podría contribuir al aumento de los casos de tuberculosis, ya que aquellos presentan un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar tuberculosis activa ⁽⁸⁾.

Numerosos estudios han documentado casos de tuberculosis pulmonar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). Sin embargo, en nuestro conocimiento, este es el primer reporte de caso en la literatura de una adolescente con DMT1 y tuberculosis diseminada con difícil diagnóstico.

REPORTE DE CASO

Paciente de 15 años quien consulta al servicio de urgencias con un cuadro clínico de 5 meses de dolor lumbar que predomina en el lado izquierdo, con irradiación a la extremidad inferior ipsilateral y subsiguiente dificultad para la marcha. La paciente fue evaluada por especialistas en pediatría y neurocirugía, quienes determinaron un diagnóstico de sacroileítis no infecciosa y fue dada de alta con sulfasalazina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las siguientes cinco semanas después del alta los síntomas empeoraron y se asociaron con una fiebre intermitente, diaforesis nocturna, pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. No se presentaron manifestaciones respiratorias durante su cuadro clínico. Debido a estos hallazgos, la paciente fue enviada a urgencias nuevamente por el servicio de reumatología pediátrica para realizarle estudios hospitalarios.

En los antecedentes personales se destaca un diagnóstico de asma bronquial confirmado por espirometría, estable en el tratamiento con formoterol/budesónida sin exacerbaciones en el último año, y DMT1, que estuvo desde el segundo año de vida en insulinoterapia y un control glicémico inadecuado: hemoglobina glicosilada con un rango entre 7,3-9,0 % en últimos 5 años. Además, la paciente presentó un eritema nodoso doce meses antes, que se resolvió con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No hubo historia de exposición a probables fuentes de infección.

En el examen físico los signos vitales fueron: peso corporal de 44 kg, talla 1,50 m, presión arterial 90/50 mm/hg, frecuencia cardíaca 75 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 18 respiraciones por minuto, temperatura axilar 36 °C. Asimismo, se identificó palidez mucocutánea leve, xerostomía, dolor sacroilíaco bilateral con flexión extrema de la cadera y sensibilidad sacroilíaca izquierda. No hubo signos de sinovitis periférica o de entesitis.

Dentro de las pruebas diagnósticas iniciales destacan la elevación de reactivos de fase aguda y estudios de imagen normales: placa bilateral de cadera y resonancia magnética (RM) lumbosacra. Además, se realizó una radiografía de tórax con hallazgos sugestivos de agrandamiento leve de los ganglios linfáticos hiliares bilaterales. La paciente fue remitida al especialista

en neumología, quien asoció los hallazgos pulmonares con su antecedente de asma. Posteriormente, se

realizaron otras pruebas diagnósticas que se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio iniciales

Prueba diagnóstica	Resultado (unidad de medida)
Hemoglobina	10,9 mg/dl
Hematocrito	35 %
Recuento de leucocitos	8260/mm ³
Neutrófilos	71 %
Linfocitos	12 %
Monocitos	13 %
Plaquetas	443.000/uL
Velocidad de sedimentación globular	63 mm/h
Proteína C reactiva	263 mg/L
Procalcitonina	0,35 ng/ml
Alanina transaminasa	8 U/l
Aspartato transaminasa	10 U/l
Bilirrubina total	0,13 mg/dL
Creatinina	0,51 mg/dL
HbA1c (hemoglobina glicosilada)	8,3 %
Glucosa sérica	182 mg/dL
Coprocópico	Normal
Test de sangre oculta en heces	Positivo
Calprotectina fecal	2.475 mg/kg de heces
VIH 1 y 2 (anticuerpos)	0,22 (no reactivo)
Antígeno leucocitario humano (HLA-B27)	Negativo
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)	Negativo
Anti-Ro/SSA anticuerpos	2,03
Anti-La/SSB anticuerpos	5,63
Anti-Sm anticuerpos	3,28
Anti-RNP anticuerpos	2,67
Anticuerpo antitransglutaminasa tisular IgA	6,9 U
Inmunoglobulina sérica (IgA)	2.94 md/dL
Inmunoglobulina sérica (IgM)	1.066 mg/dL
Inmunoglobulina sérica (IgG)	170 mg/dL

Fuente: creación propia

La presencia de un control glicémico fuera de metas, anemia, linfopenia, elevación significativa de reactantes de fase aguda y la calprotectina fecal fueron evidentes. El complemento sérico y los autoanticuerpos

para lupus eritematoso sistémico fueron negativos. Ante la sospecha diagnóstica de una enfermedad inflamatoria intestinal con artropatía se realizaron una colonoscopia y biopsia con hallazgos de múltiples

lesiones ulcerativas-eritematosas. Simultáneamente, se tomaron imágenes adicionales buscando el compromiso sacroilíaco y óseo. La RM sacroilíaca identificó sacroileítis izquierda con extenso edema medular adyacente y la gammagrafía ósea descartó otras lesiones óseas. Una tomografía computarizada de tórax

se realizó y halló múltiples lesiones nodulares con un patrón de "árbol en gemación", la tomografía abdominopélvica identificó un engrosamiento de la pared colorrectal, sacroileítis bilateral y adenopatías múltiples (Figura 1).

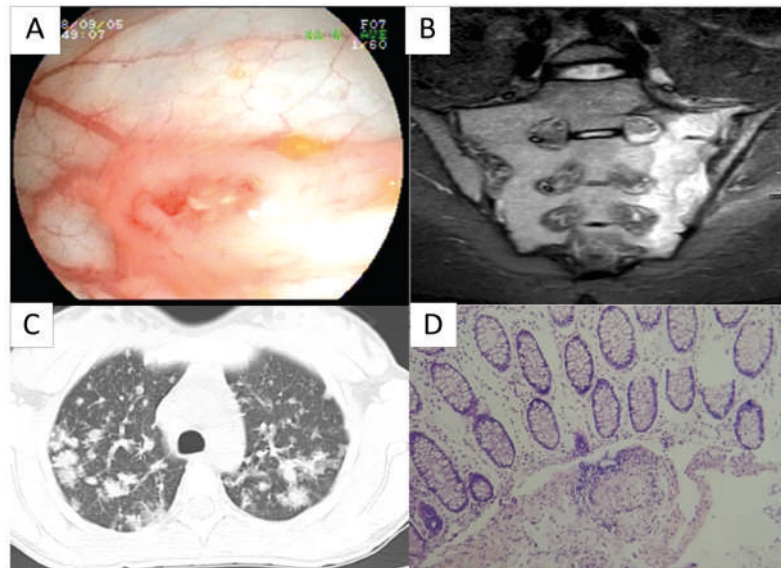


Figura 1. Estudios de imágenes y patología de la paciente. A. Lesión ulcerada en el colon descendente (colonoscopia total). B. Se observa sacroileítis unilateral izquierda en la sección coronal (RM sacroilíaca). C. Múltiples nódulos pulmonares, las lesiones se pueden observar con un patrón de "árbol en gemación" (tomografía de tórax). D. Colitis granulomatosa, HE 20x. Fuente: creación propia

Dada la presencia de síntomas constitucionales, diaforesis nocturna, compromiso articular, pulmonar, colorrectal y reticuloendotelial, se decidió realizar una búsqueda activa para la enfermedad tuberculosa. Se realizó una prueba cutánea de tuberculina (PCT) con un resultado positivo (13 mm). Las baciloscopias seriales y la broncoscopia con lavado broncoalveolar fueron negativas para tuberculosis. La artrocentesis de la articulación sacroilíaca izquierda presentó líquido y tejido insuficientes para el análisis.

Los informes de estudios histológicos de la biopsia rectosigmoidea identificaron un edema leve y congestión superficial asociada con un infiltrado granulomatoso crónico en la submucosa, compuesto por linfocitos y células gigantes multinucleadas sin

necrosis (Figura 1). La tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) fue positiva para algunos bacilos acidorresistentes (BAAR) en la misma ubicación.

Se hizo un diagnóstico de tuberculosis diseminada con compromiso sacroilíaco, intestinal y pulmonar. Se inició el tratamiento con isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol (HRZE). Se presentó una buena respuesta clínica dada la resolución del dolor sacroilíaco y la fiebre: aumento de peso (3,8 kg) y disminución de los reactantes de la fase aguda al mes de seguimiento. Los cultivos (GenoType MTBDRplus de Hain Lifescience, Alemania) identificaron una resistencia a la isoniazida, la cual, asociada con el compromiso sistémico, hizo necesario ampliar la primera fase a 1 año. Después de 4 meses de seguimiento, la

paciente se encontraba asintomática y sin nuevos ingresos hospitalarios. No se presentaron efectos adversos al tratamiento.

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este es el primer caso reportado en la literatura de una paciente adolescente con DMT1 y tuberculosis diseminada de difícil diagnóstico. Los síntomas inespecíficos hicieron del diagnóstico un desafío. La presencia de dolor sacroiliaco del lado izquierdo, de evolución crónica asociada con la elevación de los reactantes de fase aguda, inicialmente condujo a la sospecha de sacroileítis no infecciosa. Sin embargo, la presencia de un compromiso unilateral, el aumento significativo de los reactantes de fase aguda y la rápida evolución de la enfermedad hacen enfocar hacia una etiología infecciosa.

El eritema nodoso fue el primer síntoma doce meses antes del compromiso multiorgánico. La etiología del eritema nodoso es amplia e incluye infecciones, enfermedades autoinmunes, malignidad y drogas. La tuberculosis es una de las etiologías infecciosas conocidas⁽⁹⁾. La radiografía de tórax inicial se realizó con resultados anormales, aun así, no se sospechó de una etiología infecciosa en ese momento. Esto destaca la importancia de considerar la tuberculosis en pacientes con eritema nodoso, bien sea en países endémicos para la infección o en individuos inmunosuprimidos.

La posterior asociación de los síntomas gastrointestinales, la pérdida de peso y la diaforesis nocturna sugirió las posibilidades diagnósticas tanto de enfermedad inflamatoria intestinal con compromiso sacroiliaco, como de una tuberculosis diseminada. La PCT positiva apoyó este último diagnóstico. No obstante, los estudios iniciales en busca del aislamiento del bacilo fueron negativos. Las úlceras del colon se han asociado con ambas enfermedades, por lo que las imágenes pulmonares, gastrointestinales y sacroiliacas fueron de apoyo para confirmar la tuberculosis.

La asociación de tuberculosis en pacientes con DM ha sido ampliamente reconocida en diferentes estudios. El estudio de Feleke *et al.*,⁽¹⁰⁾ identificó una prevalencia del 5,8 % de esta infección en 1.352 pacientes adultos con DM, siendo un factor de riesgo importante la dependencia de la insulinoterapia (riesgo relativo:

26). Asimismo, el estudio de Webb *et al.*,⁽¹¹⁾ encontró que el 29,8 % de 258 niños y adolescentes con DMT1 padecían de la infección, observando que un pobre control glicémico (*hazard ratio* 1,39) se comportaba como el factor de riesgo más significativo en el análisis multivariable para tuberculosis prevalente, así como la fuente de transmisión identificada ($p = 0,026$). Estos hallazgos demuestran la importancia de esta asociación. La paciente de este caso presentó un pobre control glicémico de su enfermedad (HbA1c: 8,3 %) y no hubo una fuente de la infección identificada.

Este caso destaca la importancia de la tamización periódica y la sospecha oportuna de infecciones en pacientes con DMT1 que tienen un riesgo de 2 a 4 veces mayor de desarrollar tuberculosis ocasionada por la deficiencia en la inmunidad celular^(8, 12). Debido a las limitaciones de la PCT se ha sugerido utilizar ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés) desarrollados para detectar *M. tuberculosis* en respuesta a péptidos superpuestos sintéticos que representan proteínas de este patógeno (ejemplo: ESAT-6 y CFP-10 que están ausentes en las cepas de la vacuna BCG y la mayoría de micobacterias no tuberculosas), la cual presenta una mayor sensibilidad que la PCT en niños ≥ 5 años⁽¹³⁾.

La enfermedad tuberculosa en los niños podría ser difícil de diagnosticar, ya que puede tener una amplia variedad de síntomas al inicio del cuadro y también difiere, significativamente, de la de los adultos. En la edad pediátrica, el hallazgo del complejo de Ghon en la radiografía de tórax es menos frecuente⁽¹⁴⁾. La tasa de baciloscopia es baja porque son menos bacilíferos. Además, no hay signos o escalas patognomónicas validadas en pacientes pediátricos⁽⁵⁾. La tuberculosis diseminada corresponde al 5 % de la enfermedad tuberculosa y el compromiso osteomuscular no es frecuente⁽¹⁵⁾. Esto conduce a una mayor probabilidad de diagnóstico tardío. El tiempo necesario para establecer la etiología en esta paciente fue mayor de 12 meses.

CONCLUSIONES

Los pacientes con DMT1 tienen 4 veces más riesgo de contraer tuberculosis. Las formas diseminadas de la enfermedad presentan una amplia variedad de síntomas que pueden imitar a otras condiciones

infecciosas y no infecciosas que, sumadas a la limitación de las pruebas diagnósticas en pediatría, pueden dificultar el diagnóstico. Se debe sospechar y tamizar rutinariamente a estos pacientes en búsqueda de tuberculosis con el fin de realizar una identificación y tratamiento oportunos que permitan reducir el riesgo de las secuelas.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16076. DOI 10.1038/nrdp.2016.76.
2. Woodman M, Haeusler IL, Grandjean L. Tuberculosis Genetic Epidemiology: A Latin American Perspective. *Genes*. 2019;10(1):53. DOI 10.3390/genes10010053.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61. DOI 10.1056/NEJMra1008049.
4. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(8):498-510. DOI 10.1016/S1473-3099(08)70182-8.
5. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, Sawyer SM, Graham SM. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J*. 2018;51(2). DOI 10.1183/13993003.02352-2017.
6. Mothi SN, Karpagam S, Swamy VH, Mamatha ML, Sarvode SM. Paediatric HIV--trends & challenges. *Indian J Med Res*. 2011;134(6):912-9. DOI 10.4103/0971-5916.92636.
7. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16. DOI 10.1007/s00125-018-4711-2.
8. Al-Rifai RH, Pearson F, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187967. DOI 10.1371/journal.pone.0187967.
9. Chowaniec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum - review of the literature. *Reumatologia*. 2016;54(2):79-82. DOI 10.5114/reum.2016.60217.
10. Feleke Y, Abdulkadir J, Aderaye G. Prevalence and clinical features of tuberculosis in Ethiopian diabetic patients. *East Afr Med J*. 1999;76(7):361-4.
11. Webb EA, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Lombard CJ, Spitaels A et al. High prevalence of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(7):868-74.
12. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):624-32. DOI 10.1016/S1473-3099(03)00771-0.
13. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon-gamma Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6). DOI 10.1542/peds.2017-3918.
14. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a017855. DOI 10.1101/cshperspect.a017855.
15. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8(2):107-17. DOI 10.1016/j.prrv.2007.04.008.

