

Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente

Miliary tuberculosis and autoimmune thrombocytopenic purpura in an immunocompetent patient.

Alonso Soto,¹ Liliana Chambi²

Resumen

ANTECEDENTES: La tuberculosis miliar es una afección de difícil diagnóstico producida por la diseminación linfohematógena del bacilo tuberculoso habitualmente en un huésped inmunodeprimido. Su asociación con trombocitopenia autoinmunitaria es poco frecuente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 31 años, inmunocompetente, con diagnóstico de tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria con buena respuesta al tratamiento con dosis altas de glucocorticoides y terapia antituberculosa.

CONCLUSIONES: Aunque el diagnóstico de la púrpura trombocitopenia autoinmunitaria es eminentemente clínico, en casos de asociación con tuberculosis debe realizarse aspirado de médula ósea y biopsia de hueso para hacer el diagnóstico diferencial con mieloptisis tuberculosa, síndromes homofagocíticos o neoplasias hematológicas.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis miliar; púrpura trombocitopénica autoinmunitaria; trombocitopenia autoinmunitaria.

Abstract

BACKGROUND: Miliary tuberculosis represents a difficult diagnosis in clinical practice. It is due to lymphohematogenous dissemination of *M. tuberculosis* usually presented in an immunocompromised host. Its association with autoimmune thrombocytopenia is rare.

CLINICAL CASE: A 31-year-old male immunocompetent patient with miliary tuberculosis and immune thrombocytopenic purpura with good response to antituberculous treatment plus high dose of steroids.

CONCLUSIONS: Although the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura is eminently clinical, in cases of association with tuberculosis, bone marrow aspirate should be performed to do the differential diagnosis with tuberculous myelophthisis, hemophagocytic syndromes or hematological malignancies.

KEYWORDS: Miliary tuberculosis; Immune thrombocytopenic purpura; Autoimmune thrombocytopenia.

¹ Internista. PhD en Ciencias Médicas. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB). Universidad Ricardo Palma, Perú.

² Médico residente. Departamento de Medicina Interna, Hospital Nacional Hipólito Unanue. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú.

Recibido: 23 de septiembre 2019

Aceptado: 24 de noviembre 2019

Correspondencia

Alonso Soto
sotosolari@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Soto A, Chambi L. Tuberculosis miliar y púrpura trombocitopénica autoinmunitaria en un paciente inmunocompetente. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 852-856.

ANTECEDENTES

Para el año 2017 la cifra de personas que tenían tuberculosis en el mundo se estimó en 10.4 millones.¹ En Perú la enfermedad es endémica, con incidencia estimada de 100 casos por 100,000 habitantes, ocupando el décimo quinto lugar de las causas de muerte² y el vigésimo séptimo puesto de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos³ afectando predominantemente a los estratos sociales más pobres de las grandes ciudades del país.⁴

Una de las formas de más difícil diagnóstico y mayor mortalidad es la tuberculosis miliar.⁵ Ésta implica las formas de diseminación linfohematológica que típicamente se manifiestan con imágenes micronodulares diseminadas de 1 a 5 mm en la radiografía de tórax, patrón precisamente conocido como miliar. El término miliar hace referencia a la observación en la anatomía patológica de la superficie del pulmón de pequeños nódulos blanquecinos similares a semillas de mijo. Puede ser resultado de una primoinfección o reactivación de un foco latente. Afecta con mayor frecuencia a ancianos, malnutridos y pacientes con alteración de la inmunidad celular. Sin embargo, es posible encontrarla en pacientes inmunocompetentes. Aunque representa del 1 al 3% de casos, es causa del 11.2% de muertes por tuberculosis en Perú.⁶ Si bien se trata de una forma sistémica de tuberculosis, se considerada desde el punto de vista operativo como una forma pulmonar por la Organización Mundial de la Salud y por la norma técnica peruana.⁷

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una alteración autoinmunitaria adquirida, caracterizada por disminución en la cuenta plaquetaria menor de 100,000/ μ L debido a la destrucción de plaquetas mediada por autoanticuerpos y ausencia de padecimiento desencadenante. En términos clínicos, la enfermedad puede manifestar hemorragia de diversos grados e incluso

ser asintomática.⁸ También se manifiesta en asociación con otros trastornos (secundarios). Las causas secundarias incluyen enfermedades autoinmunitarias (particularmente el síndrome antifosfolípídico) e infecciones virales que incluyen virus de hepatitis C y de la inmunodeficiencia humana.⁹

En los pacientes con tuberculosis activa pueden observarse diferentes alteraciones hematológicas que incluyen monocitosis, basofilia, leucocitosis, anemia o pancitopenia. La trombocitopenia como única anomalía hematológica es muy infrecuente en el contexto de una tuberculosis y la manifestación de esta enfermedad como púrpura trombocitopénica de origen inmunitario es extremadamente rara. Se comunica el caso de un paciente con tuberculosis miliar que inició como púrpura trombocitopénica de origen inmunitario en un paciente inmunocompetente sin antecedentes patológicos previos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 31 años, natural de Cuzco, Perú, procedente de SJL, comerciante, sin antecedente de consumo de tabaco, alcohol ni otras drogas. Negó contacto epidemiológico con tuberculosis, otras enfermedades y cirugías, así como la ingesta habitual de medicamentos. Ingresó por emergencia del hospital con un tiempo de enfermedad de dos meses de inicio insidioso y curso progresivo caracterizado por epistaxis, petequias, hematuria y sensación de alza térmica. El paciente refirió que inició su enfermedad dos meses antes de su ingreso con astenia, sensación de alza térmica no cuantificada, sudoración nocturna y cefalea, frontal, automedicándose con intramusculares sin respuesta. Tres días antes de su ingreso el paciente tuvo epistaxis y aparición de lesiones petequiales en los miembros superiores y los hombros. Un día antes de su ingreso se agregaron escalofríos y hematuria macroscópica por lo que el paciente acudió a emergencia del

Hospital Nacional Hipólito Unanue, Perú, donde se decidió su hospitalización.

Al examen físico se encontró presión arterial de 100/60 mmHg. FC: 98 x', FR: 20 x', temperatura: 36.5°C, SatO₂: 98% (fiO₂: 0.21). Paciente en decúbito dorsal, en regular estado general, regular estado de nutrición y regular estado de hidratación. Piel pálida con petequias en los miembros superiores. Tejido celular subcutáneo: ausencia de edemas. Linfáticos: adenopatías submandibulares de 1 x 1 cm. Tórax y pulmones: murmullo vesicular pasaba bien en ambos campos pulmonares, no se auscultaron ruidos agregados. Aparato cardiovascular: ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad, ingurgitación yugular ausente, pulsos periféricos presentes, simétricos. Abdomen: ruidos hidroaéreos presentes. Blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial y profunda. Evaluación neurológica: despierto, lúcido, orientado en tiempo, espacio y persona, pupilas fotorreactivas, isocóricas, fuerza muscular conservada. Sin signos meníngeos ni de focalización.

Los exámenes auxiliares mostraron hemoglobina en 10.2 g/dL, VCM: 81.3 fL HCM: 26.4 CHCM 32.5. Leucocitos: 9100/μL y plaquetas: 2000/μL. Pruebas de ELISA-VIH, HTLV1 y VDRL no reactivas. El examen de esputo reveló la existencia de bacilos ácido alcohol resistente +++. La radiografía de tórax mostró un patrón intersticial con opacidades micronodulares de 2-3 mm distribuidas de forma difusa y uniforme en ambos pulmones (**Figura 1**). El aspirado de médula ósea reveló hiperplasia de la serie megacariocítica. **Figura 2**

Se inició terapia con pulsos de metilprednisolona 1 g al día durante tres días seguidos de prednisona 20 mg/8 horas por días con reducción progresiva y terapia. En paralelo se inició tratamiento con isoniacida 300 mg al día, rifampicina 600 mg al día, pirazinamida 1500 mg al día y



Figura 1. Radiografía de tórax que evidencia el patrón micronodular característico de la tuberculosis miliar.

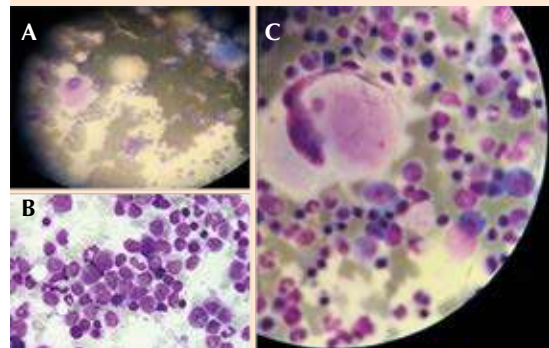


Figura 2. Aspirado de médula ósea que muestra incremento de la serie megacariocítica. **A.** Vista a menor aumento que muestra incremento de megacariocitos. **B.** Precusores hematopoyéticos de morfología y distribución normales. **C.** Vista a mayor aumento de un megacariocito de características normales.

etambutol 1200 mg al día. La evolución del paciente fue favorable, con normalización del recuento plaquetario a los 8 días del inicio de tratamiento, por lo que fue dado de alta asinto-

mático con terapia antituberculosa e indicación de retiro gradual de esteroides.

DISCUSIÓN

La tuberculosis miliar es una forma de tuberculosis caracterizada por la diseminación linfohematógena del bacilo tuberculoso. Aunque habitualmente se considera una forma de manifestación relativamente infrecuente, un estudio peruano encontró que alrededor del 10% de los casos de tuberculosis pulmonar frotis negativo tenían un patrón miliar en la radiografía,¹⁰ lo que apunta a un posible subdiagnóstico debido a la dificultad en establecer el mismo en condiciones clínicas rutinarias. En algunas series se encuentra que el diagnóstico *antemortem* se establece solo en la mitad de los pacientes con esta afección. Asimismo, se asocia con alta mortalidad, particularmente en pacientes inmunodeprimidos, por lo que su diagnóstico oportuno es una prioridad. Aunque en general la confirmación bacteriológica es importante, en casos de tuberculosis miliar es razonable el inicio de terapia empírica debido a su alta mortalidad. En el caso bajo discusión se obtuvo una baciloscopia positiva en esputo, lo que permitió iniciar el tratamiento de manera temprana.

La trombopenia aislada, como forma de manifestación de tuberculosis, es muy infrecuente porque en la mayoría de los casos se asocia con granulocitopenia y anemia. En un estudio de 109 pacientes diagnosticados de tuberculosis miliar pudo comprobarse trombopenia (< 150,000 plaquetas) en un 23% de los casos, aunque en ninguno de ellos fue la única alteración hematólogica.¹¹ Sin embargo, en 9 casos pertenecientes a otra serie de 846 con tuberculosis activa, se comprobó la existencia de púrpura trombocitopénica inmunitaria.¹² Las escasas publicaciones que han intentado demostrar el mecanismo por el que algunos pacientes con tuberculosis llegan a padecer púrpura trombopénica coinciden en

señalar un mecanismo autoinmunitario basado en la producción de anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos plaquetarios. Así, Boots y su grupo,¹³ en un caso similar al aquí expuesto, demostraron por inmunofluorescencia la existencia de IgG en la superficie de la membrana plaquetaria. Aunque la autoinmunidad parece ser la causa más común de trombocitopenia en casos de tuberculosis miliar, ésta también puede asociarse con infiltración de la médula ósea, fenómeno conocido como mieloptisis tuberculosa o hemocitofagocitosis (es decir, una activación desproporcionada de la actividad de macrófagos en el sistema reticuloendotelial). La distinción clínica es difícil por lo que debe recurrirse al aspirado de médula ósea para establecer el diagnóstico definitivo. En la mieloptisis se encuentra el bacilo tuberculoso invadiendo la médula ósea frecuentemente coexistiendo con granulomas y células multinucleadas. En el caso de la hemocitofagocitosis suelen encontrarse macrófagos fagocitando precursores hematopoyéticos y en el caso de trombocitopenia autoinmunitaria la médula ósea puede ser normal o mostrar hiperplasia de la serie megacariocítica reactiva. En nuestro caso, se justifica el diagnóstico de la naturaleza inmunitaria de la trombopenia al considerar la normocelularidad hallada en la biopsia de la médula ósea, que permitió descartar otras causas potenciales de trombopenia, como conectivopatías o hiperesplenismo y comprobar la respuesta al tratamiento con corticoides.

El tratamiento de la trombocitopenia autoinmunitaria en el contexto de una tuberculosis miliar no está claramente establecido. Sin embargo, parece razonable el inicio simultáneo de corticosteroides y tratamiento antituberculoso. Otras opciones terapéuticas, como la inmunoglobulina endovenosa, pueden considerarse. Sin embargo, no se dispone de forma habitual en los hospitales del ministerio de salud peruanos y la respuesta ha sido disímil en casos de trombocitopenia asociada con tuberculosis.^{12,14,15} El paciente fue tratado con pulsos de metilprednisolona

intravenosa (0.5 g/kg al día) los cinco primeros días del ingreso y prednisona (1.5 mg/kg al día) hasta que se comprobó un ascenso en la cifra de plaquetas durante su hospitalización. Si bien es cierto que puede ser controvertida la administración de pulsos de metilprednisolona, se optó por este tratamiento inicial considerando la severidad de la manifestación inicial. En paralelo se inició tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol de acuerdo con los lineamientos de la norma técnica peruana⁷ con evolución favorable.

CONCLUSIONES

La asociación de trombocitopenia autoinmunitaria con tuberculosis miliar constituye un reto diagnóstico y terapéutico debiendo mantenerse un alto índice de sospecha para establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos. La combinación de terapia específica antituberculosa con corticoides a dosis altas parece ser la mejor alternativa terapéutica en estos casos. La administración de inmunoglobulina o terapia de pulso con esteroides puede considerarse en casos de trombocitopenia grave.

REFERENCIAS

1. WHO. WHO Global Tuberculosis Report 2017. 2017.
2. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014 [Internet]. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información; 2015. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp100>.
3. Ministerio de Salud - Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú, estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima: USAID 2012. [Citado el 20 de julio de 2016] Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/do>.
4. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento técnico [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2012. [Citado el 8 de Octubre de 2018]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>.
5. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5 (7): 415-30. doi:10.1016/S1473-3099(05)70163-8
6. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de Situación de Salud del Perú año 2013. disponible en http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=406&Itemid=364.
7. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de Personas Afectadas por Tuberculosis. Resoluc Minist. 2013.
8. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. *Blood* 2009; 113 (11): 2386-93. doi:10.1182/blood-2008-07-162503
9. Alvarado-Ibarra M, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Amador-Pérez AO, Anaya-Cuéllar I, Añorve-Hernández E et al. Trombocitopenia inmunitaria primaria. Consenso 2016 por hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2016; 17 (4): 268-286.
10. Soto A, Solari L, Agapito J, Acuna-Villaorduna C, et al. Development of a clinical scoring system for the diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2008; 12 (2): 128-132. doi: 10.1590/s1413-86702008000200006.
11. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89: 291-296. doi:10.1016/0002-9343(90)90340-J
12. Al-Majed SA, Al-Momen AK, Al-Kassimi FA, Al-Zeer A, Kambal AM, Baaqil H. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol* 1995; 94: 135-138. doi:10.1159/000203995
13. Boots RJ, Roberts AW, McEvoy D. Immune thrombocytopenia complicating pulmonary tuberculosis: Case report and investigation of mechanisms. *Thorax* 1992; 47 (5): 396-7. doi:10.1136/thx.47.5.396.
14. Kakil IR, Mubarak AA, Al Suob H, Burney MA, Al Azawi SH, Aboudi K. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *Qatar Med J* 2006; 15 (1): 62-64.
15. Ozkalemkas F, Ali R, Ozkan A, et al. Tuberculosis presenting as immune thrombocytopenic purpura. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004. doi:10.1186/1476-0711-3-16.