

***Mycobacterium tuberculosis* como agente etiológico potencial de sarcoidosis**

***Mycobacterium tuberculosis* as a potential etiologic agent of sarcoidosis**

LUISA FERNANDA JIMÉNEZ, DENIA BEATRIZ PIÑERES,
GUILLERMO ALFREDO LEÓN, NELSON PÁEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

La etiología de la sarcoidosis es aún desconocida; sin embargo, se ha encontrado una fuerte asociación con tuberculosis dadas sus similitudes clínicas e histológicas.

A continuación se presenta un caso clínico que muestra la coexistencia de las dos entidades y su posible asociación etiológica. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 36-39)

Palabras clave: *sarcoidosis, mycobacterium tuberculosis, reacción en cadena de la polimerasa.*

Abstract

The etiology of sarcoidosis is still unknown; however, a strong association with tuberculosis has been found, given its clinical and histological similarities.

We present a clinical case that shows the coexistence of the two entities and their possible etiological association. (*Acta Med Colomb* 2013; 38: 36-39)

Keywords: *sarcoidosis, mycobacterium tuberculosis, polymerase chain reaction.*

Dra. Luisa Fernanda Jiménez Pérez: Residente de Medicina Interna, Universidad de la Sabana, Bogotá, D.C.; Dra. Denia Beatriz Piñeres Herrera: Residente de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla; Dr. Guillermo León Basantes: Residente de Medicina Interna, Universidad de la Sabana, Bogotá, D.C.; Dr. Nelson Páez Espinel: Neumólogo-Internista. Jefe de Neumología Adultos Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, D.C.

Correspondencia. Dr. Luisa Fernanda Jiménez. Bogotá, D.C.

E-mail: luisajp@hotmail.com

Recibido: 16/II/2012 Aceptado: 24/II/2013

Introducción

La etiología de la sarcoidosis es aún desconocida, sin embargo dadas las similitudes histológicas y clínicas con la tuberculosis se ha sugerido que el *mycobacterium* puede estar involucrado en su patogénesis, así como otros microorganismos entre los cuales figuran bacterias y algunos virus. Existen varios estudios que muestran la asociación entre sarcoidosis y *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo la relación etiológica entre estas entidades no ha sido totalmente dilucidada. El siguiente caso clínico muestra la coexistencia de las dos entidades y evalúa la necesidad de determinar el inicio de tratamiento para *M. tuberculosis*.

Presentación del caso

Paciente afroamericano masculino de 49 años, con cuadro de aproximadamente un año de evolución consistente en tos seca asociado a disnea progresiva hasta MRC 4/5, fiebre intermitente de predominio nocturno, diaforesis y pérdida de peso de aproximadamente 15 kg en cuatro meses. Se encontraba en estudios de forma ambulatoria sin haberse definido etiología del cuadro; sin embargo, con diagnóstico presuntivo de sarcoidosis y habiéndose descartado patología infecciosa (incluyendo tuberculosis), inician manejo con prednisolona 40 miligramos día, la cual había abandonado cuatro meses antes.

Al ingreso el paciente presenta cuadro de dolor abdominal generalizado de intensidad 10/10, asociado a eméris en múltiples ocasiones. Al examen físico se encuentra abdomen con signos de irritación peritoneal por lo cual es llevado a laparotomía exploratoria, evidenciando gran hematoma periesplénico con extensión anterior a lóbulo izquierdo hepático y hemoperitoneo de 1500 cc secundario a ruptura esplénica. Realizan drenaje de hemoperitoneo y esplenectomía. Por hallazgos de hígado micronodular y por antecedentes patológicos mencionados se realiza biopsia hepática (Figura 1).

El paciente presenta evolución tórpida durante el postoperatorio, dificultad respiratoria súbita con gases arteriales que muestran hipoxemia severa y acidosis mixta. Se considera falla respiratoria hipoxémica y es trasladado a UCI para soporte ventilatorio y vasopresor.

Se inicia estudio descartando tromboembolismo pulmonar por Angiotac de tórax, se descarta hipertensión pulmonar severa por ecocardiograma que muestra fracción de eyección conservada sin signos de hipertensión pulmonar. TAC de tórax muestra infiltrados de ocupación alveolar de localización periférica en lóbulos superiores e inferiores con broncograma aéreo y múltiples adenomegalias en hilio derecho (Figura 2). Se inicia manejo antibiótico con meropenem.

Se realiza fibrobroncoscopia diagnóstica que muestra mucosa sana con discretas zonas de apariencia más pálida en lóbulo superior derecho, biopsia transbronquial y hepática con presencia de granulomas no caseificantes (Figura 3). Se realiza tinción de ZN la cual es negativa, BAAR negativo, se toman cultivos para *mycobacterium*.

Por los hallazgos antes mencionados se considera sarcoidosis en fase aguda y se inician bolos de metilprednisolona.

El paciente presenta mejoría respiratoria con disminución de los parámetros ventilatorios lográndose extubación ocho días después de iniciado el tratamiento; sin embargo, presenta nueva recaída dada por dificultad respiratoria severa y aumento del trabajo respiratorio que requiere reintubación. Radiografía de tórax de control muestra aumento de los infiltrados pulmonares, por lo cual se decide inicio de micofenolato de mofetil.

Se recibe reporte de reacción en cadena de polimerasa (PCR) de biopsia hepática positivo para *Mycobacterium tuberculosis* por lo cual se inicia tratamiento anti-TBC acordado supervisado. Cultivos para *Mycobacterium* negativos a las cuatro semanas.

El paciente evoluciona hacia la mejoría, sin requerimiento de soporte ventilatorio, ni vasopresor, es trasladado a salas generales donde 15 días después se da salida con manejo anti-TBC y corticoides orales.

Discusión

La coexistencia de sarcoidosis y tuberculosis ha sido ampliamente estudiada; sin embargo, a la fecha no se ha llegado aún a conclusiones sobre su asociación (1).

Distinguir entre sarcoidosis y tuberculosis es difícil ya que las dos enfermedades comparten similitudes en cuanto a órganos afectados, síntomas sistémicos y hallazgos a nivel de pruebas diagnósticas (2). Además de estos hallazgos, la respuesta inmune en sarcoidosis es similar a la encontrada en enfermedades granulomatosas como la tuberculosis y beriliosis en las cuales existe una respuesta inmune mediada por linfocitos T, en especial linfocitos Th1 (3).

La etiología de la sarcoidosis es aún desconocida. Se han propuesto varios agentes causales y desencadenantes entre los cuales se encuentran agentes ambientales e infecciosos, siendo los más importantes en este grupo el *Propionibacterium acnés* y *Mycobacterium tuberculosis* (4).

Varios estudios se han realizado con el fin de esclarecer este tema. El estudio ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) reunió 704 pacientes con diagnóstico de sarcoidosis comparado con un grupo control para establecer hipótesis respecto a su etiología. La mayor hipótesis consistía en afirmar que la sarcoidosis se presentaba en sujetos susceptibles por alteración de la respuesta inmune después de la exposición a un factor ambiental, ocupacional o infeccioso, sin embargo, no fue posible identificar un único factor causal o desencadenante debido a los múltiples factores relacionados encontrados durante su ejecución.

La evidencia sugiere que existen algunas exposiciones ambientales que pueden aumentar el riesgo de sarcoidosis así como etiologías microbiológicas dentro de las cuales la actividad del DNA de *mycobacterium* y proteínas anti-génicas presentes en esta enfermedad son el blanco de la actividad de células B y T sugiriendo un papel importante en su etiología (5).

Dentro de las hipótesis sobre la etiología de la sarcoidosis, el *Mycobacterium* ha sido ampliamente estudiado. Los métodos de diagnóstico por PCR han demostrado la presencia de DNA y RNA de *Mycobacterium* en tejidos con sarcoidosis. Estos estudios reportan detección hasta de un 80% de DNA y 60% de RNA indicando una fuerte asociación entre sarcoidosis y TBC, sin embargo no se ha demostrado que el *Mycobacterium* sea el agente etiológico en sarcoidosis (6).

Diagnóstico de TB mediante técnicas de amplificación genética

El fundamento de la amplificación genética es el de realizar millones de copias idénticas de una secuencia de ácido nucleico (ADN o ARN) específica y conocida. Son técnicas rápidas (resultado en menos de un día) y altamente sensibles, pero tienen importantes limitaciones (7).

En muestras con baciloscopia positiva tienen una sensibilidad de >95% y especificidad >98%, aunque aquí se ha llegado al diagnóstico por la tinción. La variabilidad es mayor en muestras con baciloscopia negativa, donde las técnicas que amplifican el ARN ofrecen mayores posibilidades diagnósticas. Sin embargo, en estos casos, el resultado de amplificación positiva no asegura el diagnóstico de TB (1-5% de falsos positivos) y un resultado negativo no lo descarta (sensibilidad de 50% a 80%). Por lo tanto, aquí el resultado debe de ser interpretado en un caso concreto (8).

Este caso muestra una posible asociación entre las dos enfermedades, donde también debería considerarse su coexistencia; sin embargo, las pruebas iniciales diagnósticas para tuberculosis fueron negativas (PPD, ZN en lavado broncoalveolar, cultivo y biopsia transbronquial). Aunque el paciente debutó inicialmente con sintomatología respiratoria, presenta además una complicación inusual como es la ruptura esplénica espontánea secundaria a hematoma por sarcoidosis lo cual complicó aún más el cuadro.

El paciente presentó mejoría inicial con el tratamiento instaurado para sarcoidosis el cual consistió en un régimen de corticoides sistémicos y orales además de agentes inmunosupresores, por lo cual se consideró inicialmente reactivación de tuberculosis secundaria al tratamiento con corticoides sistémicos; sin embargo, los cultivos para TBC fueron negativos y los hallazgos patológicos no concordantes con tuberculosis. La mejoría del paciente posterior al inicio de tratamiento para tuberculosis fue progresiva, sin presentarse nuevas recaídas, lo cual cuestiona la posibilidad de tratamiento de sarcoidosis con medicamentos para TBC; sin embargo, este campo aún no ha sido explorado

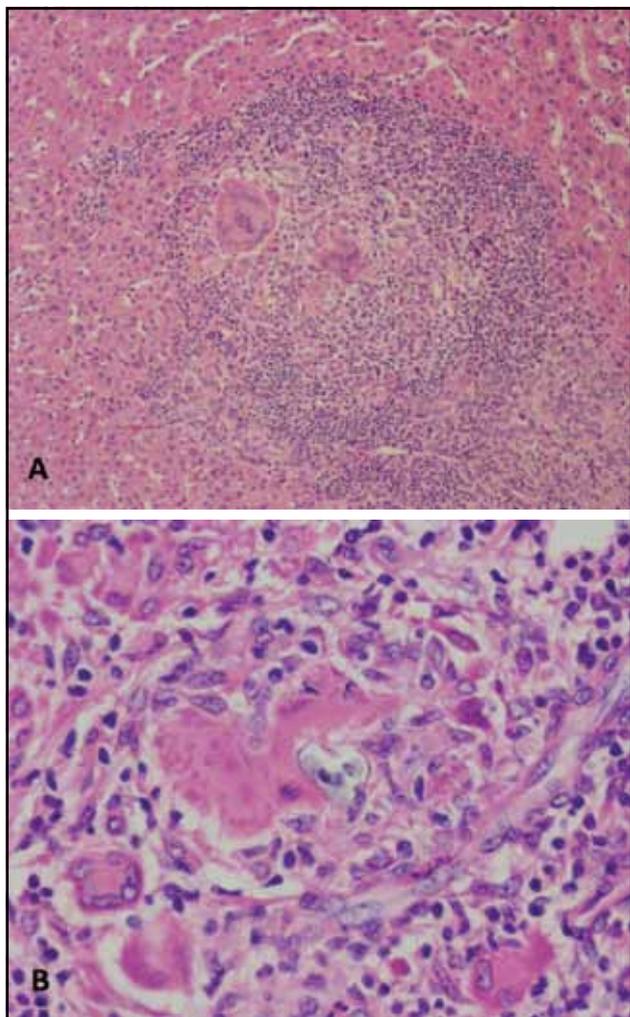


Figura 1. Biopsia hepática (Tinción H-E). **A.** Parénquima hepático con granulomas constituidos por células gigantes que contienen ocasionales cuerpos asteroides y microcalcificaciones. **B.** Cuerpo de Schaumann.

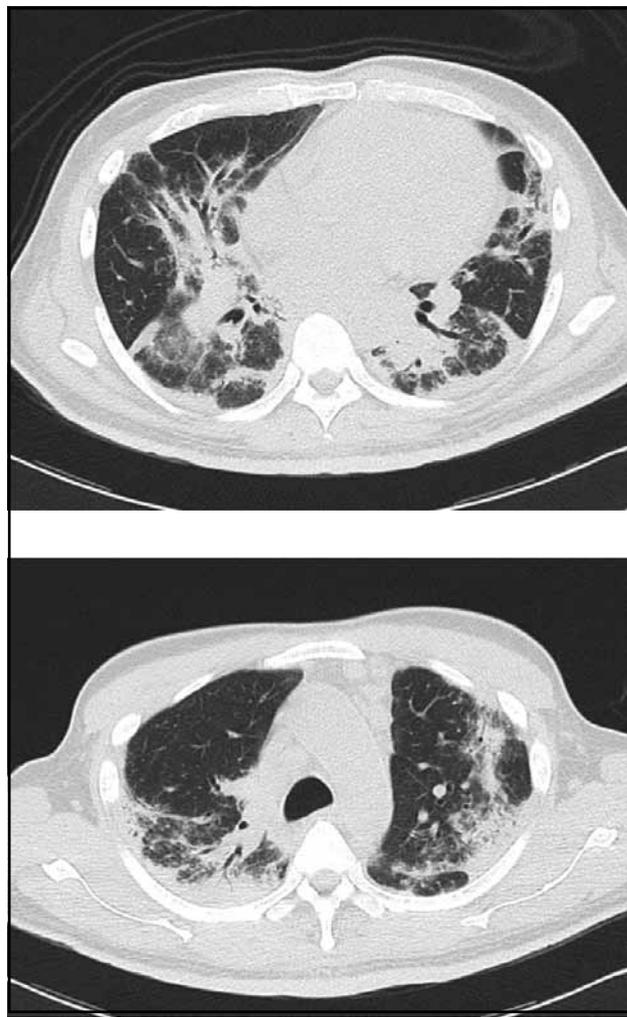


Figura 2. TAC de tórax que muestra infiltrados alveolares de localización periférica en lóbulos superiores e inferiores con broncograma aéreo

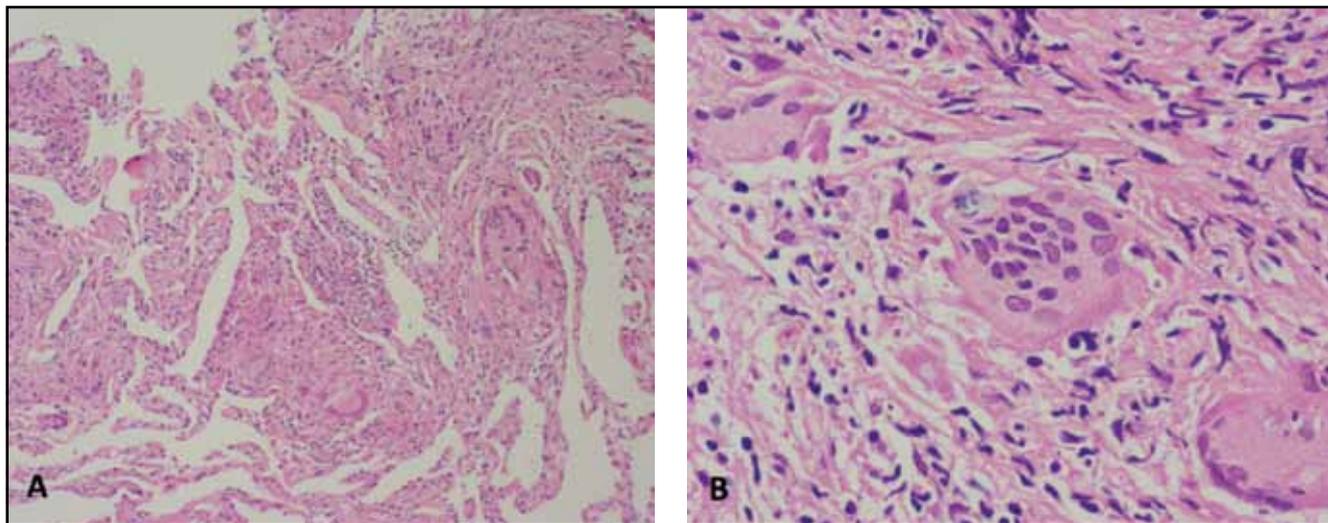


Figura 3. Biopsia pulmonar. **A:** Parénquima pulmonar con múltiples granulomas no caseificantes. **B:** Cuerpo de Schaumann.

y es necesario realizar estudios que muestren la validez de esta asociación.

No existen estudios que demuestren mejor pronóstico en pacientes con sarcoidosis manejados con tratamiento anti-TBC en quienes se obtenga una PCR positiva; sin embargo, en caso de sospecha clínica de tuberculosis en un paciente con sarcoidosis y PCR positiva, el tratamiento debe ser iniciado de forma empírica como lo indica la literatura y la coexistencia de las dos enfermedades al enfrentarse a esta clase de hallazgos siempre debe ser considerada.

Referencias

1. Moller D. Potential Etiologic Agents in Sarcoidosis. *Proc Am Thorac Soc* 2007; **4**: 465-468.
2. Litinsky I, Elkayam O, Flusser G, et al. Sarcoidosis: TB or not TB?. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 385-386.
3. Gerke A, Hunninghake G. The Immunology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; **29**: 379-390.
4. Rossman M, Kreider ME. Lesson Learned from ACCESS (A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis). *Am Thorac Soc* 2007; **4**: 453-456.
5. Lazarous A. Sarcoidosis: Epidemiology, Etiology, Pathogenesis, and Genetics. *Dis Mon* 2009; **55**: 649-660.
6. Chen E, Moller D. Etiology of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; **29**: 365-377.
7. Drake W, Dhason M, Nadaf M, Sheperd B, et al. Cellular Recognition of *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6 and KatG Peptides in Systemic Sarcoidosis. *Infect Immun* 2007; **75**: 527-530.
8. Fité E, Fernández-Figueras M, Prats R, Vaquero M, Morera J. High Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in Biopsies from Sarcoidosis Patients from Catalonia, Spain. *Respiration* 2006; **73**: 20-26.
9. Agostini C. Top Ten List in Sarcoidosis. *Chest* 2001; **119**: 1930-1932.
10. Popper H, Huberta K, Hoefler K, Winter E. Presence of Mycobacterial DNA in Sarcoidosis. *Hum Pathol* 1997; **28**: 796-800.
11. Weinberg S. A 47 - Year Old Woman with Sarcoidosis. *JAMA* 2006; **296**(17): 2133-2140.
12. Gupta D, Agarwal R, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; **30**: 508-516.
13. Milman N. From Mycobacteria to Sarcoidosis - Is the Gate Still Open? *Respiration* 2006; **73**: 14-15.
14. Dempsey O, Paterson E, Kerr K, Denison A. Sarcoidosis. *BMJ* 2009; **399**: 620-625.
15. Drake W, Pei Z, Pride D, Collins R, Cover T, Blaser M. Molecular Analysis of Sarcoidosis Tissues for *Mycobacterium* Species DNA. *Emerging Infectious Diseases* 2002; **8**: 1335-1341.
16. Wong C, Yew W, Wong T, Lee J. A Case of Concomitant Tuberculosis and Sarcoidosis With Mycobacterial DNA Present in the Sarcoid Lesion. *Chest* 1998; **114**: 626-629.
17. Fité E, Fernández-Figueras M, Prats R, Vaquero M, Morera J. High Prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in Biopsies from Sarcoidosis Patients from Catalonia, Spain. *Respiration* 2006; **73**: 20-26.
18. Hatzakis K, Siafakas N, Bouros D. Miliary Sarcoidosis following Miliary Tuberculosis. *Respiration* 2000; **67**: 219-222.