

Tuberculosis peritoneal como complicación en un caso de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo inclasificable

T. MARTÍN SANTOS, L. MORABITO, J. M. RAYA SÁNCHEZ, M. M. ALONSO SOCAS, B. GONZÁLEZ GONZÁLEZ, M. T. HERNÁNDEZ GARCÍA, L. HERNÁNDEZ NIETO

Servicios de Hematología y Hemoterapia y de Medicina Interna. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

PERITONEAL TUBERCULOSIS AS A COMPLICATION IN A CASE OF UNCLASSIFIABLE MYELODYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE DISEASE

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 68 años diagnosticado de síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico inclasificable (clasificación OMS), con tratamiento corticoesteroideo prolongado y mala respuesta a terapia citorreductora, que presenta en su evolución un cuadro clínico de astenia progresiva, dolor torácico, disnea a mínimos esfuerzos y distensión abdominal, que hace sospechar inicialmente una rotura esplénica. La laparotomía exploradora pone de manifiesto la existencia de implantes peritoneales múltiples, y la biopsia de éstos es diagnóstica de tuberculosis peritoneal. A ello se añade la positividad del cultivo y la PCR en orina, para *Mycobacterium tuberculosis*, y la posibilidad de probables afectaciones tuberculosas pleural y esplénica. La respuesta al tratamiento antituberculoso fue favorable. No hemos encontrado en la literatura revisada un caso de características similares.

PALABRAS CLAVE: Tuberculosis peritoneal. Síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico. Hemoperitoneo.

ABSTRACT

We report the case of a 68-year-old male with a diagnosis of unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative disease (WHO classification), under prolonged steroid treatment and unsuccessful chemotherapy response, who developed progressive asthenia, thoracic pain, minimal efforts dyspnea, and abdominal distension, that initially was suspicious of splenic rupture. Exploratory laparotomy showed multiple peritoneal implants, and a diagnosis of peritoneal tuberculosis was obtained from local biopsy. Definitive diagnosis included a positive result to culture and PCR urine test, together with a possible pleural and splenic tuberculous affectation. Response to tuberculostatic treatment was successful. To the best of our knowledge, this is the first reported case with such characteristics.

KEY WORDS: Peritoneal tuberculosis. Myeloproliferative. Myelodysplastic syndrome.

Martín Santos T, Morabito L, Raya Sánchez JM, Alonso Socas MM, González González B, Hernández García MT, Hernández Nieto L. Tuberculosis peritoneal como complicación en un caso de síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo inclasificable. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 287-289.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/SMP) constituyen neoplasias clonales hematopoyéticas que reúnen características clínicas, de laboratorio y morfológicas que apoyan un diagnóstico tanto de síndrome mielodisplásico como de síndrome mieloproliferativo. Dentro de este grupo de hemopatías malignas, la clasificación OMS de los tumores hematopoyéticos y de los tejidos linfoides reconoce tres enfermedades con criterios definidos (leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielode crónica atípica y leucemia mielomonocítica juvenil) y una cuarta, denominada enfermedad mielodisplásica/mieloproliferativa inclasificable, no encuadrable en las anteriores (1). Aunque no existen trabajos con una casuística amplia que describan las características clínicas y evolutivas de esta última entidad (2), es un hecho conocido la

asociación de las enfermedades mielodisplásicas con complicaciones de tipo infeccioso (3). Sin embargo, la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, local o diseminada, es muy infrecuente en pacientes con síndrome mielodisplásico, y las publicaciones que recogen esta asociación son ocasionales (4). Describimos a continuación el caso de un paciente diagnosticado de SMD/SMP inclasificable que presentó en su evolución un cuadro de tuberculosis diseminada que inicialmente simulaba una carcinomatosis peritoneal.

CASO APORTADO

Varón de 68 años de edad, con antecedentes personales de nefrectomía derecha por carcinoma renal de células claras, litiasis renal, hiperplasia prostática benigna y herpes zóster de repetición. En

Trabajo aceptado: 15 de enero de 2008

Correspondencia: Taida Martín Santos. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. C/ Ofra, s/n. 38320 La Laguna, Tenerife. e-mail: taidamar@hotmail.com

octubre de 2004 es estudiado en la consulta de Hematología por anemia macrocítica leve (Hb 127 g/l; VCM 107 fl). Se realiza un aspirado de médula ósea donde se objetiva una celularidad aumentada, con serie megacariocítica aumentada, y serie roja discretamente disminuida (18% de la celularidad total). Morfológicamente destaca la presencia de displasia en las tres series hematopoyéticas, por lo que es diagnosticado de síndrome mielodisplásico tipo citopenia refractaria con displasia multilineal. Se decide actitud conservadora y seguimiento clínico y analítico, presentando el paciente astenia progresiva durante el año siguiente, acompañada de la aparición de trombocitosis hasta alcanzar una cifra de plaquetas de $895 \times 10^9/l$. Ante la sospecha de que hubiera desarrollado en este momento un síndrome mieloproliferativo, se realiza una biopsia de médula ósea donde se objetiva abundante celularidad hematopoyética distorsionada por tramas de tejido fibroconectivo (fibrosis reticulínica grado II-III), así como hiperplasia megacariocítica constituida por células pequeñas de aspecto displásico, y la existencia de algún folículo linfoide disperso de naturaleza linfoide mixta con predominio de linfocitos T. La citogenética fue negativa, y el paciente fue diagnosticado en un segundo tiempo de síndrome mieloproliferativo/mielodisplásico inclasificable, de acuerdo a los criterios diagnósticos de la clasificación OMS (2001). Como marcador adicional de mieloproliferación, el paciente era portador de la mutación V617F del JAK-2.

Durante el año siguiente la evolución fue tórpida. Analíticamente destacó una anemia arregenerativa creciente, con requerimientos transfusionales semanales, mayor grado de trombocitosis y una elevación de los niveles séricos de LDH. Clínicamente presentaba mayor grado de astenia que no mejoraba a pesar de las transfusiones, con disnea a pequeños esfuerzos y una esplenomegalia no presente hasta ese momento. Durante este periodo el paciente recibió múltiples líneas de tratamiento: danazol, eritropoyetina, diferentes fármacos citorreductores (anagrelide, melfalán o hidroxiurea), talidomida y corticoides de forma crónica, así como transfusiones a demanda, sin que se consiguiera una respuesta favorable. Una reevaluación medular en este punto, dio como resultado una punción "blanca" aspirativa, y la biopsia realizada mostró una médula ósea marcadamente hiper celular, con fibrosis colágena y reticulínica, hiperplasia y displasia megacariocítica y una marcada hipoplasia de la serie roja (que llegaba a cumplir criterios de eritroblastopenia) (Figs. 1A y 1B).

En noviembre de 2006, dos años después del diagnóstico inicial, el paciente ingresa para estudio de un cuadro consistente en disnea a pequeños esfuerzos acompañada de dolor torácico, aumento de los requerimientos transfusionales, y la aparición de distensión y dolor abdominales. A la exploración destacaba una palidez cutáneo-muco-

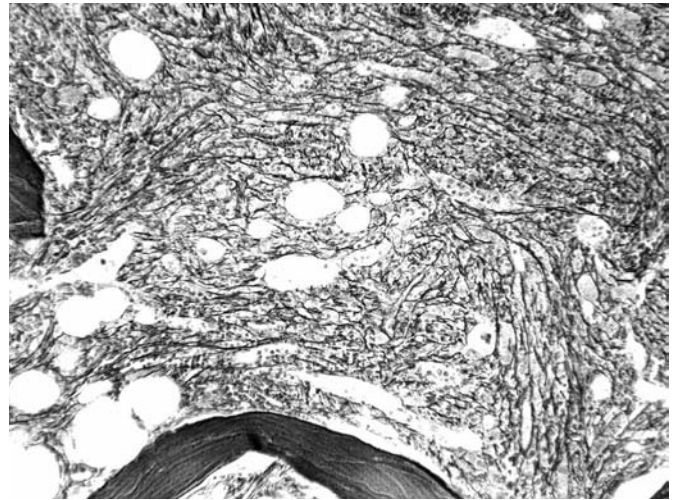


Fig. 1B. Fibrosis reticulínica grado III en biopsia medular (reticulina de Wilder, x400).

sa, taquipnea (a pesar de una saturación de O₂ del 97%), distensión abdominal y esplenomegalia. La analítica mostraba: leucocitos $5,3 \times 10^9/l$, Hb (postransfusional) 89 g/l, plaquetas $217 \times 10^9/l$, reticulocitos 0,3% (absolutos $9,1 \times 10^9/l$), VSG 1^ªh 68 mm, BUN 48 mg/dl, creatinina 2 mg/dl, LDH 713 U/l, ferritina > 2.000 ng/ml. Se realiza una radiografía de tórax, donde se objetiva un derrame pleural izquierdo, y una ecografía de abdomen, donde destaca la presencia de esplenomegalia de 14 cm con áreas hipoeocicas en su interior, en probable relación a infartos esplénicos, y líquido libre sugestivo de hemoperitoneo. Ante la sospecha de rotura esplénica, se realiza una TAC de abdomen urgente donde se confirman los hallazgos de la ecografía (Fig. 2). El paciente es intervenido de urgencia, realizándose una laparotomía media exploradora. Entre los hallazgos quirúrgicos destacó la presencia de múltiples implantes con aspecto macroscópico de carcinomatosis peritoneal, con signos de sangrado en algunos de ellos. Dado que el bazo estaba íntegro, se decide no realizar esplenectomía, y con la sospecha de carcinomatosis peritoneal secundaria a tumor primario renal, se solicita estudio citológico de líquido peritoneal y se toman muestras de biopsia de los mencionados implantes.

La citología informa de líquido ascítico hemático con células de aspecto linfomonocitario, y en la biopsia destaca la presencia de un

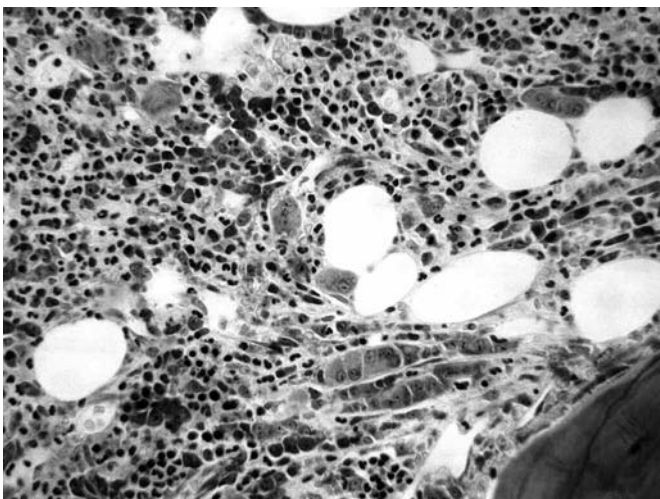


Fig. 1A. Médula ósea con aumento de celularidad, megacariocitos displásicos y "alineamiento" de los precursores hematopoyéticos debido a mielofibrosis (Giemsa, x250).



Fig. 2. Médula ósea con aumento de celularidad, megacariocitos displásicos y "alineamiento" de los precursores hematopoyéticos debido a mielofibrosis (Giemsa, x250).

tejido fibroadiposo con numerosas lesiones granulomatosas constituidas por un área central de necrosis de tipo caseoso, histiocitos epiteliales con linfocitos entremezclados y células gigantes tipo Langhans, sugestivas de tuberculosis peritoneal (Fig. 3). Con estos hallazgos, se solicitan baciloscopias de heces, esputo, orina y tejido peritoneal, que resultan negativas, y cultivo y PCR para micobacterias en orina que son positivas para *Mycobacterium tuberculosis*. El paciente es diagnosticado de tuberculosis diseminada con afectación digestiva (tuberculosis peritoneal y probablemente esplénica), urinaria y probablemente pleural. Se inicia tratamiento antituberculoso, y dada la inmunosupresión del paciente (secundaria a enfermedad hematológica y tratamiento corticoideo mantenido durante meses) se decide asociación de cuatro fármacos durante nueve meses, con evolución favorable. Cabe destacar que el paciente presentaba antecedentes de haber convivido en su infancia con familiares afectados de tuberculosis, sin haber recibido quimioprofilaxis por este motivo. Con estos datos se llegó a la conclusión de que el paciente había presentado una primoinfección asintomática en su infancia, con posterior reactivación en este momento ante la situación de inmunosupresión.

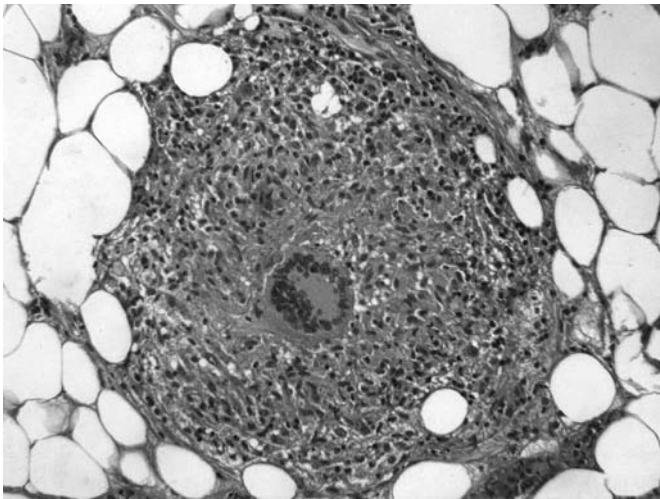


Fig. 3. Biopsia de implante peritoneal en la que se observa lesión granulomatosa constituida por un área central de necrosis de tipo caseoso, histiocitos epiteliales con linfocitos entremezclados y células gigantes tipo Langhans, sugestivas de tuberculosis peritoneal (Hematoxilina-eosina, x400).

DISCUSIÓN

Existen escasos trabajos publicados que recojan la incidencia de aparición de tuberculosis en pacientes diagnosticados de síndromes mielodisplásicos (4-8) o de síndromes mieloproliferativos (9,10), y no hemos encontrado casos de tuberculosis abdominal asociados específicamente a estas enfermedades. La tuberculosis abdominal puede ser de cuatro tipos: peritoneal, nodal, intestinal o visceral. Globalmente considerada, tiene

una sintomatología diversa e inespecífica, si bien, en orden decreciente, de mayor a menor frecuencia de los síntomas, y en pacientes que no son VIH-positivos, puede verse acompañada por dolor abdominal, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, vómitos, ascitis, estreñimiento o diarrea (11). Por este motivo, y porque no existe una prueba diagnóstica adecuada para todos los pacientes (los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* resultan positivos en menos del 10% de los casos), su diagnóstico requiere de un índice elevado de sospecha clínica (11). En alguna serie, la laparoscopia y la colonoscopia aportan un resultado diagnóstico positivo de un 87% y de un 54%, respectivamente (12). El diagnóstico de peritonitis tuberculosa o tuberculosis peritoneal depende del aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido ascítico y/o la presencia de granulomas caseificantes o baciloscopias positivas en muestras de biopsia peritoneal (13). En nuestro paciente, al diagnóstico de tuberculosis peritoneal se añadieron resultados positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en cultivos y PCR realizados a partir de muestras de orina, pero el cuadro clínico predominante era sin duda el abdominal.

El diagnóstico diferencial de la tuberculosis peritoneal debe realizarse fundamentalmente con carcinomatosis peritoneal, mesotelioma peritoneal, peritonitis piogénica y hemo-peritoneo. Mediante ultrasonografía podemos encontrar, como datos más característicos de tuberculosis peritoneal, un engrosamiento y nodularidad peritoneales y del omento, ascitis con septos finos y tractos incompletos de fibrina (14,15), al punto de que algunos autores creen que esta información puede incluso llegar a prevenir laparotomías innecesarias (16). La diferenciación mediante tomografía computarizada (TC) entre peritonitis tuberculosa y carcinomatosis peritoneal se basa en que en la primera existen más frecuentemente cambios mesentéricos y macronódulos, a la vez que una mayor prevalencia de esplenomegalia y de calcificaciones esplénicas; con todo, y aunque los hallazgos más útiles para diferenciar ambas entidades mediante TC se encuentran en el peritoneo parietal, existe solapamiento de signos tomográficos entre ambas (17,18).

El efecto terapéutico de la inmensa mayoría de los fármacos inmunosupresores es inespecífico y está frecuentemente limitado por un riesgo aumentado de aparición de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas, así como por el desarrollo de neoplasias malignas (19). Si bien de forma excepcional, la inmunosupresión secundaria a corticoterapia prolongada puede ser responsable de la reactivación y diseminación de un foco tuberculoso (20,21). A esta circunstancia habría que añadir en nuestro paciente el padecimiento de una hemopatía maligna, con un componente de mielodisplasia que predispona a padecer complicaciones infecciosas (22). Finalmente, destacamos la buena respuesta al tratamiento antituberculoso y la buena evolución de nuestro paciente, teniendo en cuenta que la mortalidad descrita para la tuberculosis peritoneal, sobre todo asociada a la cirugía, se sitúan entre un 20 y un 30% según las series (11,13, 23).

Bibliografía

1. Bain B, Vardiman JW, Imbert M, Pierre R. Myelodysplastic/myeloproliferative disease, unclassifiable. In: World Health Organization Classification of Tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW Eds. IARC Press, Lyon 2001; 58-9.
2. Fukuhara T, Kakinoki Y. Clinical features of a new category, myelodysplastic/myeloproliferative diseases, defined by WHO classification. *Rinsho Byori* 2006; 54: 43-9.
3. Kurzrock R. Myelodysplastic syndrome overview. *Semin Hematol* 2002; 39: 18-25.
4. Calduch JV, Segarra MM, Mata B, Arenas M, Tovar A, Martínez V. Tuberculosis ganglionar de presentación atípica en un paciente con síndrome mielodisplásico: asociación excepcional. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 294-6.
5. Kim HC, Goo JM, Kim HB, Lee JW, Seo JB, Im JG. Tuberculosis in patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Radiol* 2002; 57: 408-14.
6. Al-Attia HM, Shanaa ZA, Knox-Macaulay HH. Localized tuberculous lymphadenopathy associated with the myelodysplastic syndrome. *South Med J* 1996; 89: 319-20.
7. Kueh YK, Chionh SB, Ti TY, Tan WC, Lee YS. Tuberculosis and invasive pulmonary aspergillosis in a young woman with a myelodysplastic syndrome. *Singapore Med J* 1995; 36: 107-9.
8. Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in myelodysplastic syndromes. *Am J Med* 1991; 90: 338-44.
9. Tassies D, Cervantes F, Nicolás JM, Feliú E, Soriano E, Rozman C. Tuberculosis in chronic myeloproliferative syndromes: its incidence and principle characteristics in a series of 562 patients. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 321-23.
10. Peró A, García V, Llorente A. Chronic myeloproliferative syndromes and tuberculosis: apropos of 3 cases. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 582-4.
11. Khan R, Abid S, Jafri W, Abbas Z, Hameed K, Ahmad Z. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non-HIV patients: an ongoing challenge for physicians. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6371-5.
12. Ibrarullah M, Mohan A, Sarkari A, Srinivas M, Mishra A, Sundar TS, et al. Abdominal tuberculosis: diagnosis by laparoscopy and colonoscopy. *Trop Gastroenterol* 2002; 23: 150-3.
13. Wang HK, Hsueh PR, Hung CC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Tuberculous peritonitis: analysis of 35 cases. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31: 13-8.
14. Akhan O, Demirkazic A, Gülekon N, Eryilmaz M, Unsal M, Besim A. Tuberculous peritonitis: ultrasonic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 711-4.
15. Demirkazic FB, Akhan O, Ozmen MN, Akata D. US and CT findings in the diagnosis of tuberculous peritonitis. *Acta Radiol* 1996; 37: 17-20.
16. Tongsong T, Sukpan K, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F. Sonographic features of female pelvic tuberculous peritonitis. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 77-82.
17. Ha HK, Jung JI, Lee MS, Choi BG, Lee MG, Kim YH, et al. CT differentiation of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 743-8.
18. Rodríguez E, Pombo F. Peritoneal tuberculosis versus peritoneal carcinomatosis: distinction based on CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 269-72.
19. Berchtold P, Seitz M. Immunosuppression--a tightrope walk between iatrogenic harm and therapy. *Schweiz Med Wochenschr* 1996; 126: 1603-9.
20. Kawabata E, Morita K, Matsuyoshi N, Ohta K, Okamoto H, Ikai K, et al. Bilateral inguinal scrofuloderma during steroid therapy in a patient with bullous pemphigoid. *J Dermatol* 1995; 22: 582-6.
21. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979; 1: 1176-8.
22. Catenacci DV, Schiller GJ. Myelodysplastic syndromes: a comprehensive review. *Blood Rev* 2005; 19: 301-19.
23. Bhansali SK. Abdominal tuberculosis. Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 324-37.