

Tuberculosis extrapulmonar, una revisión

M Ramírez-Lapausa, A Menéndez-Saldaña y A Noguerado-Asensio

Unidad de Aislamiento. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Cantoblanco-Hospital Universitario La Paz, Madrid.

RESUMEN:

Hasta en un 25% de los casos de tuberculosis existe afectación extrapulmonar. Esta afectación es producida por la diseminación hematogena y linfática del bacilo de *M. tuberculosis* hacia otros órganos. Las localizaciones más frecuentes son la ganglionar, pleural y osteo-articular.

El problema de estas formas de tuberculosis radica en la dificultad para llegar a su diagnóstico definitivo, ya que tanto los síntomas clínicos, como las pruebas de imagen pueden ser inespecíficos. La mayoría de las veces es necesario recurrir a pruebas diagnósticas invasivas como PAAF guiada con ecografía o TAC, para la recolección de muestras biológicas para su diagnóstico. A pesar del auge y el avance, en los últimos años, de los métodos moleculares para la detección precoz de ADN de la micobacteria, el cultivo sigue siendo el gold estándar que permite el diagnóstico microbiológico definitivo.

El tratamiento de estas formas de tuberculosis, no va diferir de las pautas de tratamiento de las formas pulmonares. Se recomienda utilizar los mismos regímenes de antibióticos con una duración de 6 meses y únicamente prolongar la duración en las tuberculosis con afectación del sistema nervioso y en la espondilitis tuberculosa con afectación neurológica.

Palabras clave: Prisiones; Tuberculosis; Diagnóstico; Terapéutica; Tuberculosis Pleural; Tuberculosis Meníngea; Tuberculosis Miliar; Tuberculosis Ganglionar; Tuberculosis Cutánea.

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS

ABSTRACT:

Up to 25% of tuberculosis cases present extrapulmonary involvement. This is produced by haematogenous and lymphatic spread of the *M. tuberculosis* bacillus to other organs. The most common locations are the lymph nodes, pleura and the osteo-articular system.

The problem with these types of tuberculosis is the difficulty in establishing a definitive diagnosis, since the clinical symptoms and results of imaging tests may be vague. It is often necessary to resort to invasive diagnostic testing such as ultrasound or CAT-guided FNAB, used to collect biological samples for diagnosis. Despite the growing use of and advances in recent years of molecular methods for early detection of mycobacteria DNA, cultures continue to be the gold standard that enable a firm microbiological diagnosis to be made.

Treatment for these types of tuberculosis do not differ from treatment regimens for pulmonary forms of the same disease. The same antibiotic regimens for 6 months are recommended, and any extension of this period is advisable solely in tuberculosis affecting the central nervous system and in Pott's disease.

Key words: Prisons; Tuberculosis; Diagnosis; Therapeutics; Tuberculosis, Pleural; Tuberculosis, Meningeal; Tuberculosis, Miliary; Tuberculosis, Lymph Node; Tuberculosis, Cutaneous.

Texto recibido: 16/05/2014

Texto aceptado: 23/10/2014

La tuberculosis extrapulmonar se define, utilizando los criterios de clasificación de la OMS, como a aquella infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta a tejidos y órganos fuera del

parénquima pulmonar. Representan el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa¹.

La tuberculosis extrapulmonar es el resultado de la diseminación hematogena y linfática del bacilo de

M. tuberculosis. Como resultado de esta diseminación y gracias al desarrollo de inmunidad celular específica, entre ellos la formación de anti TNF alfa, IL-12 e interferón gamma, se crea inmunidad protectora frente a la bacteria, con la consiguiente formación de granulomas encapsulados que contienen en su interior bacilos viables. Aunque puede suceder en cualquier momento tras la infección primaria, lo más frecuente es que aparezca años o décadas después, ante la existencia de una alteración de los mecanismos de respuesta inmune responsables, bien por edades extremas (niños o ancianos), por condiciones médicas favorecedoras o bien por tratamientos que alteren la inmunidad celular. La alteración de los mecanismos de inmunidad que forman al granuloma, predispone a la reactivación de estos focos latentes y desarrollo de enfermedad tuberculosa².

A pesar de que en los últimos años se ha objetivado una constante reducción del número total de casos de tuberculosis, la disminución de casos de tuberculosis extrapulmonar no ha sido tan relevante³⁻⁴. Las razones no se conocen con profundidad, aunque podrían ser secundarias a varias causas, entre ellas la menor utilización de la vacuna BCG o cambio en la población susceptible, pero no existen estudios prospectivos que hayan analizado los motivos de este incremento⁵.

Los factores de riesgo que se atribuyen al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar son fundamentalmente la edad, el sexo femenino, la existencia de infección por VIH y las comorbilidades del paciente como la presencia de insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o la existencia de inmunodepresión. La media de edad de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar es mayor que en los pacientes con tuberculosis pulmonar. Entre los pacientes que presentan una tuberculosis pleural o meníngea son por lo general más jóvenes que aquellos con afectación ganglionar, osteoarticular, genitourinaria y gastrointestinal³.

Establecer el diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha. El retraso en el diagnóstico de las formas extrapulmonares es un hecho frecuente que conlleva un aumento de morbilidad y mortalidad. Los síntomas y signos pueden ser inespecíficos y en ocasiones se presenta en pacientes con radiografía de tórax y baciloscopia de esputo negativa, lo que dificulta que se tenga en consideración en el diagnóstico inicial. Aún así siempre se debe descartar la presencia de tuberculosis pulmonar mediante radiología y cultivo de esputo. Se debe realizar de prueba de tuberculina (PT) o test de detección de interferón gamma para descartar la presencia de infección tuberculosa. En

España se acepta un resultado positivo de la PT cuando la induración es ≥ 5 mm en personas no vacunadas por BCG. En las personas vacunadas por BCG puede existir interferencia entre el efecto de la vacuna y de la infección tuberculosa, por lo que se acepta que en aquellas personas con riesgo elevado de poder presentar enfermedad tuberculosa y que hayan sido vacunados induraciones de ≥ 5 mm se consideran positivas⁶.

Las técnicas basadas en la detección del interferón gamma en sangre (IGRA), presentan ventajas adicionales a la PT. Permiten diferenciar a los individuos que han sido infectados por *M. tuberculosis*, de los vacunados por BCG y de los infectados por micobacterias atípicas. También incorporan controles para detectar aquellas personas que presentan anergia, evitando posibles falsos negativos. Aunque estos tests ayudan a apoyar el diagnóstico su ausencia no excluye la posibilidad de enfermedad tuberculosa extrapulmonar, ya que pueden obtenerse resultados negativos hasta en el 68% de los casos⁷.

En las formas extrapulmonares de tuberculosis la dificultad para la obtención de muestras microbiológicas, hace que la radiología y otras técnicas de imagen como TC o Resonancia magnética puedan ser de gran ayuda en la aproximación diagnóstica y para la obtención de muestras mediante punción. Las técnicas isotópicas como la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) aunque detectan precozmente la actividad inflamatoria, sus hallazgos son inespecíficos para el diagnóstico⁶.

Sin embargo, para obtener el diagnóstico de certeza se requiere siempre la detección de *M. tuberculosis*. La tinción para detectar la presencia de bacilos ácidoalcohol resistente (BAAR), mediante el empleo de las técnicas de Ziehl-Nelsen y Auramina, permite realizar un diagnóstico rápido. Pero para que sean detectables deben existir entre 5000-10.000 bacilos/ml en la muestra. Es por ello que el rendimiento de la baciloscopia en las presentaciones de tuberculosis extrapulmonares es más elevado en muestras obtenidas de tejidos por biopsia (sensibilidad >70 -80%), que en aquellas muestras de líquidos biológicos (5-20%). Debemos tener en cuenta siempre que un porcentaje variable (30-50%) de los casos de tuberculosis extrapulmonar pueden tener una baciloscopia negativa. El cultivo microbiológico es la prueba de referencia. Permite detectar entre 10-100 bacterias/ml de muestra. Además de esta manera de identificar la especie de micobacteria permite realizar el estudio para determinar la sensibilidad a los diferentes fármacos. Su principal inconveniente es la lentitud, siendo necesarias entre 2-6 semanas para su crecimiento en medios de cultivo sólidos. Con el objetivo de minimizar este periodo, los medios

de cultivo líquidos permiten detectar la presencia de crecimiento bacteriano entre 7-10 días antes que los medios sólidos⁶.

Los métodos moleculares que se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos de *M. tuberculosis*, permiten un diagnóstico rápido sobre muestra directa y pueden detectar mutaciones genéticas responsables de las resistencias a antibióticos. La mayoría de estas técnicas emplean la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la IS6110 como diana genética. Existen diferencias en la sensibilidad y especificidad dependiendo del tipo de muestra y no hay en la actualidad una estandarización universalmente aceptada^{8,9}. La sensibilidad de estas pruebas está en función de la carga bacteriana, así en muestras con baciloscopia positiva la sensibilidad es del 90-100%, mientras que si la baciloscopia es negativa su sensibilidad baja al 60-70%. En las formas extrapulmonares como tuberculosis pleural, meníngea, urinaria, peritoneal y pericárdica, la sensibilidad oscilaría entre 50-70% con una especificidad elevada entre 90-95%. En otras localizaciones no existe evidencia suficiente para establecer su rentabilidad aunque algunos estudios sitúan la sensibilidad en las formas óseas y ganglionar aproximadamente en el 80%, con especificidad del 90%². Otro de los problemas de estas técnicas es la posibilidad de encontrar falsos positivos, bien por contaminación del laboratorio o por encontrar material genético producido por bacilos muertos o durmientes¹⁰. Los datos actuales recomiendan la utilización de estas técnicas como coadyuvantes en el diagnóstico. Sus valores deben interpretarse en conjunto, en función del resto de las pruebas y del grado de sospecha clínica. Cuando la sospecha de tuberculosis es moderada o alta (superior al 40%), un resultado positivo indicará tuberculosis en el 80% de los casos, mientras que si la sospecha clínica es baja, la especificidad se reduce hasta un 50%¹¹.

Estas técnicas también permiten la detección de mutaciones en determinados genes relacionados con la resistencia a fármacos. La mayoría se aplican a la detección de mutaciones de resistencia a Rifampicina e Isoniacida. No obstante aunque proporcionan una información preliminar y rápida, la realización de antibiograma es obligada, pues estas técnicas no detectan todas las resistencias⁶.

La determinación de la enzima adenosindeaminasa (ADA) aporta información útil en las tuberculosis extrapulmonares. Es una enzima producida por monocitos-macrófagos que forman parte de la reacción inflamatoria en serosas. Sus puntos de corte son de 40U/L en los líquidos pleural y pericárdico, 10 U/L

en líquido cefalorraquídeo y 39U/L en el líquido peritoneal. Su sensibilidad es elevada (75-80%), pero su especificidad varía y estará en función de la incidencia, ya que en función de la edad y patologías previas podemos encontrar resultados falsos positivos. En la pleura su especificidad esta alrededor del 90%. En esa localización podemos encontrar valores elevados ante patologías inflamatorias en la pleura de diferente tipo como en el empiema, linfoma, neoplasia, etc y a nivel de líquido cefalorraquídeo su especificidad sería del 80% con posibilidad de aparición de falsos positivos en linfomas, meningitis por *Cryptococcus neoformans*, *Candida*⁶.

Para la obtención del diagnóstico en la tuberculosis extrapulmonar se debe obtener muestras de líquidos y/o tejidos que sean accesibles mediante punción con aguja fina (PAAF), realizando baciloscopia, cultivo y PCR, llegando si es preciso a la biopsia del tejido afectado si la PAAF no es diagnóstica.

El estudio histopatológico de tejidos tomados por biopsia muestra los típicos granulomas necrotizantes que contienen macrófagos, linfocitos y células de Langhans. En la parte central se puede observar en ocasiones necrosis caseosa. Su presencia tiene una elevada especificidad y podría justificar la decisión de iniciar tratamiento antituberculoso. Sin embargo, la presencia de granulomas sin necrosis aunque sugiere el diagnóstico, obliga a descartar otras enfermedades infecciosas o no infecciosas. Únicamente se observan BAAR en el 10% de las muestras histológicas y el cultivo en ocasiones es inviable pues las muestras se han conservado en formol. La PCR en muestras fijadas con formol tendría una sensibilidad muy variable del 30-60%. Por lo que es importante que las muestras obtenidas de biopsia para cultivo se conserven en agua destilada¹².

El tratamiento de las formas de tuberculosis extrapulmonar no difiere de las pautas de tratamiento de la TB pulmonar. Las evidencias sobre la duración de los tratamientos en algunas formas de TB extrapulmonar no son unánimes. Se recomienda utilizar los mismos regímenes de antibióticos con una duración de 6 meses y prolongar la duración del tratamiento a 12 meses en el caso de la TB con afectación del SNC y a 9 meses en el caso de espondilitis tuberculosa con afectación neurológica, dado que en estos pacientes las pautas cortas se ha asociado a mayor riesgo de recaídas^{2,6}. El esquema de tratamiento sería de 2 meses con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, seguidos de 4 meses de rifampicina e isoniazida. Una vez que se identifique la sensibilidad a los fármacos de primera línea mediante antibiograma puede retirarse el etambutol¹³.

En cuanto a la administración de corticoides se recomienda su uso en la pericarditis tuberculosa y en las primeras semanas de tratamiento de las formas meníngeas, estadios 2 y 3 de la clasificación de clasificación del British Medical Council (BMC), donde en diversos estudios se ha demostrado una disminución de la mortalidad hasta del 22% en la meningitis y una disminución del 18% del riesgo de presentar déficit neurológicos¹⁴⁻¹⁵. Ocasionalmente puede considerarse el uso de corticoides por su acción antiinflamatoria en las formas miliars de tuberculosis muy extensas o con mala evolución y otras localizaciones como pleural, ganglionar, genito-urinaria, peritonitis y uveítis. La dosis recomendada es de 0.5-1mg/kg al día de metilprednisolona durante un mes, con una disminución progresiva hasta su retirada en 2 meses⁶.

La cirugía en la tuberculosis extrapulmonar se emplea en paciente con espondilitis tuberculosa y deterioro neurológico. En la pericarditis constrictiva persistente debe considerarse la realización de pericardiectomía en los casos refractarios y en el caso de tuberculosis pleural puede llegarse a la realización de toracotomía en casos muy avanzados cuando el drenaje y el tratamiento conservador no han sido efectivos⁶.

TUBERCULOSIS MILIAR

El término de miliar hace referencia a la observación en la anatomía patológica de la superficie del pulmón de pequeños nódulos blanquecinos similares a semillas de mijo. Pero hoy en día el término es usado para denominar las formas progresivas y ampliamente diseminadas de una tuberculosis. Se produce por una diseminación hematogena a múltiples órganos y puede ser resultado de una primoinfección (niños) o bien por reactivación de algún foco latente. Es una forma de presentación grave, que afecta fundamentalmente a ancianos, malnutridos y pacientes con alteración de la inmunidad celular como infectados por VIH, insuficiencia renal crónica, transplantados de órgano sólido y en tratamiento con anti TNF. Los órganos afectados con mayor frecuencia son hígado, bazo, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, médula ósea y glándulas suprarrenales. El cuadro clínico puede ser muy variable, desde formas severas agudas que cursan con shock séptico, fallo multiorgánico y síndrome de distress respiratorio del adulto o más frecuentemente presentarse con una evolución más subaguda con síntomas insidiosos como malestar general con un examen físico anodino. En la radiografía de tórax suele observarse un patrón micronodular, aunque en un tercio de los casos puede ser normal. El TAC es la prueba más sen-

sible para mostrar la afectación pulmonar, hepática y esplénica. Es muy frecuente encontrar en el fondo de ojo tubérculos coroides y hasta un 50% de los casos puede asociarse a la presencia de una TB meníngea. El diagnóstico es difícil y debido a su curso clínico en ocasiones el diagnóstico es tardío. Para el diagnóstico es necesario la recogida de repetidas muestras en varias localizaciones, siendo frecuentemente recurrir a la biopsia del órgano afectado, para cultivo y estudio histológico. Los hemocultivos en ocasiones pueden ser positivos, en especial en pacientes con infección por VIH. La visión de los granulomas necrotizantes característicos se obtiene con mayor frecuencia en muestras hepáticas (91-100%), que en medula ósea (31-82%) o biopsia transbronquial (72-63%)^{2,16}.

TUBERCULOSIS GANGLIONAR

Es una de las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar y suele afectar con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes. Representa entre un 30-40% de los casos⁴. Puede ser secundaria a una forma primaria o bien a una reactivación de un foco. La localización más común es la presencia de linfadenopatía cervical (63-77%), pudiendo afectar también a ganglios supraclaviculares, axilares, torácicos y abdominales².

La forma más frecuente de presentación suele ser como masa unilateral laterocervical y supraclavicular de consistencia rígida e indolora. No suele acompañarse de síntomas sistémicos. Con el tiempo puede sufrir necrosis, fluctuar y producir síntomas inflamatorios con formación de úlceras, fistulización y salida de caseum al exterior (escrófula). La afectación mediastínica suele ir asociada a afectación pulmonar (18-42%). El crecimiento ganglionar en esta localización puede producir síntomas de compresión de estructuras vecinas como obstrucción traqueal, bronquial o esofágica.

El diagnóstico se establece mediante la realización PAAF del ganglio afectado y estudio microbiológico y citológico con baciloscopia, cultivo y PCR (sensibilidad 77%, especificidad 80%). La biopsia se reserva en aquellos casos donde la PAAF no ha sido diagnóstica (sensibilidad 80%). La visualización de granulomas caseificantes es altamente sugestiva de la presencia de tuberculosis¹⁷.

TUBERCULOSIS OSTEO-ARTICULAR

Representa entre un 11% de las formas de TB extrapulmonar según las series⁴. Aunque puede afectar a

cualquier hueso, la espondilitis, enfermedad de Pott, cubre el 50% de los casos². Suele iniciarse en la cara anterior de los cuerpos vertebrales y de allí extenderse al disco y a los cuerpos vertebrales adyacentes. En los casos más avanzados la infección progresa hacia los tejidos blandos adyacentes produciendo abscesos paravertebrales y afectación de la parte posterior del cuerpo vertebral con afectación del canal medular, pudiendo originar compresión medular. Suele localizarse con mayor frecuencia en las vértebras torácicas inferiores en pacientes jóvenes y lumbares superiores en los pacientes ancianos. El síntoma más frecuente es el dolor. Entre un 20% a un 40% puede existir afectación tuberculosa en otra localización. El TAC y la RM determinan la extensión, la afectación de partes blandas y la posible complicación neurológica. La RM es más sensible para detectar los casos de compromiso neurológico. En ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica en los pacientes que presentan signos de compresión medular. Para el diagnóstico es necesaria la biopsia guiada por TAC para realización de cultivo y estudio anatomopatológico^{2,6}.

La artritis periférica tuberculosa aunque puede afectar a cualquier articulación, suele ser más frecuente en cadera y rodilla. La clínica suele ser insidiosa con aparición de inflamación, dolor e impotencia funcional progresiva hasta llevar a la destrucción lenta de la articulación y deformidad. Puede en casos avanzados dar fistulización y drenaje. Los signos de inflamación aguda suelen estar ausentes. Aunque la baciloscopia tiene escasa sensibilidad el cultivo es positivo hasta en el 79% de los casos, en caso de que éste sea negativo se puede recurrir a la biopsia sinovial^{2,18}.

TUBERCULOSIS INTESTINAL Y PERITONEAL

La TB intestinal puede comprometer cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque la localización más frecuente es la ileocecal. Su adquisición es variada, bien por la ingesta de leche contaminada en el caso de infección por *Mycobacterium bovis*, por deglución del esputo desde una tuberculosis pulmonar, por diseminación hematogena o bien por afectación de un órgano adyacente. La micobacteria penetra en el tejido mucoso y submucoso e inicia una reacción inflamatoria con la formación de granulomas, endarteritis, linfangitis, necrosis caseosa llevando a la formación de úlceras en la mucosa, cicatrices, fibrosis y lesiones pseudotumorales. Los síntomas son muy inespecíficos con un curso crónico y progresivo. El dolor abdominal es el síntoma más frecuente (80-90%), en

ocasiones también se puede presentar como masa abdominal. Anorexia, pérdida de peso, sudoración y fiebre, diarrea o estreñimiento o presencia de sangre en heces pueden estar presentes. Con la evolución tiene tendencia a la formación de fístulas y estenosis, por lo que es importante el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn. La aparición de obstrucción intestinal es la complicación más frecuente en casos avanzados^{6,16}. El diagnóstico se realiza mediante TAC y realización de colonoscopia y biopsia para cultivo y estudio histológico. La sensibilidad de la biopsia del 80%.

La tuberculosis peritoneal suele producirse por reactivación de un foco latente en peritoneo tras una diseminación hematogena o por extensión de un foco adyacente como una tuberculosis genitourinaria o intestinal. El riesgo aumenta en pacientes con cirrosis, diabetes mellitus, enfermedades neoplásica, infección por VIH o en pacientes en diálisis peritoneal. Según evoluciona la enfermedad se desarrolla un engrosamiento peritoneal exudativo con desarrollo de ascitis. La ascitis es el síntoma más frecuente y se objetiva en más del 90% de los pacientes, el resto de pacientes pueden desarrollar una forma fibroadhesiva de la enfermedad². En el caso de la TB peritoneal el diagnóstico se realiza mediante paracentesis con extracción de líquido peritoneal, para determinación del ADA que presenta generalmente elevada sensibilidad y especificidad, y estudio microbiológico. La baciloscopia del líquido peritoneal tiene escaso valor diagnóstico, siendo positiva en el 6% de los casos. Sin embargo, el cultivo del líquido peritoneal es positivo en el 80% de los casos. Si éste fuera negativo, se debe realizar biopsia peritoneal guiada por TAC o mediante laparoscopia. La cirugía se reserva a los casos en los que existe complicación como perforación, sangrado u obstrucción^{2,16}.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL

La tuberculosis del SNC se produce por diseminación hematogena desde un foco distal o bien durante el trascurso de una tuberculosis diseminada. Es una forma severa con una morbi-mortalidad elevada, el 25% de los pacientes pueden quedar con algún tipo de secuela y entre el 15 al 40% pueden fallecer a pesar de inicio del tratamiento. La meningitis es la forma más frecuente de afectación, pero también se puede producir abscesos cerebrales o tuberculomas, periarteritis y trombosis vascular con desarrollo de infartos isquémicos y aracnoiditis proliferativa, que puede ser

causa de hidrocefalia obstructiva con hipertensión intracraneal. La meningitis tuberculosa tiene un curso subagudo e insidioso. Inicialmente cursa con cefalea, astenia, malestar general y progresivamente aparece confusión, somnolencia, coma y muerte. Puede existir también la afectación de pares craneales oculomotores (III, IV y VI). El BMC define una clasificación evolutiva en 3 estadios, que establece un valor pronóstico. Los tuberculomas cerebrales pueden cursar de forma asintomática o producir cefalea, crisis comiciales o focalidad neurológica. Es importante el inicio precoz del tratamiento para evitar las complicaciones. La RM es la prueba de elección, ya que detecta más precozmente las lesiones. La existencia de hipercaptación de las meninges basales e hidrocefalia es sugestiva de tuberculosis meníngea. También pueden observarse lesiones con captación de contraste en anillo y edema periférico e infartos vasculares en el parénquima².

Para el diagnóstico microbiológico se puede recurrir al análisis del LCR, que muestra pleocitosis linfocitaria, aumento del número de proteínas y disminución de la glucosa. La elevación de los niveles de ADA por encima de 9,5-10,5 U/l tiene una sensibilidad del 81-87% y una especificidad del 80-90%. La baciloscopia tiene escaso valor. En el caso de los tuberculomas se puede realizar biopsia estereotáxica^{16,19}. La cirugía estará indicada en los casos de hidrocefalia.

TUBERCULOSIS URINARIA

Es una forma común de afectación extrapulmonar, se estima que corresponde a un 6,5%⁴. Es más frecuente en hombres. Es causada por diseminación hematogena del bacilo, bien por una reactivación tardía de la infección o en el curso de una afectación diseminada. Entre un 25 a un 62% de los pacientes con enfermedad diseminada pueden presentar afectación urinaria²⁰.

En fases iniciales puede ser asintomática, pero con el tiempo cuando la enfermedad se extiende a uréter y vejiga puede dar síntomas de síndrome miccional con presencia de piuria estéril y microhematuria hasta en el 90% de los casos. Con el tiempo la formación de granulomas conduce a la fibrosis y estenosis del uréter originando uropatía obstructiva con desarrollo de uretero-hidronefrosis. Mediante las pruebas de imagen como ecografía, pielografía intravenosa o TAC se pueden objetivar calcificaciones, necrosis papilar, alteración de los cálculos y estenosis ureteral con dilatación de la pelvis. Para el diagnóstico microbiológico es necesario la constatación del bacilo en la orina me-

dante tinción y cultivo. Para aumentar el rendimiento diagnóstico se deben de recoger entre 3 a 6 muestras seriadas de orina para cultivo por la mañana (sensibilidad del 30% para una sola muestra y del 80-90% en el caso de varias determinaciones). Aunque existen pocos datos en un estudio la sensibilidad y especificidad de la determinación de interferón gamma en orina en un estudio fue del 100% y del 67%²¹. La determinación mediante PCR de *M. tuberculosis* en orina o tejido renal mejora la capacidad diagnóstica con una sensibilidad del 87 al 100% y del 93 al 98% de especificidad respectivamente²².

TUBERCULOSIS GENITAL

En varones es frecuente la afectación de la próstata, epidídimo y testículos dando lugar a síntomas de prostatismo y orqui-epididimitis subaguda. Para el diagnóstico se emplea estudio microbiológico de muestras de orina, de secreción prostática o mediante PAAF y biopsia. En mujeres suele afectar a la trompa de Falopio hasta en el 80% de los casos y suele ser bilateral. Suele ser causa frecuente de dolor abdominal-pélvico y en países no desarrollados es una de las causas más frecuentes de infertilidad. El diagnóstico se apoya en la histero-salpingografía y en el cultivo de muestras de flujo menstrual, biopsia endometrial y otros tejidos afectados mediante laparoscopia^{2,16}.

TUBERCULOSIS LARÍNGEA

La tuberculosis laríngea suele cursar con presencia de masas, úlceras o nódulos a nivel de laringe y cuerdas vocales, que en ocasiones su visión macroscópica puede llevar a la confusión con una neoplasia laríngea. El síntoma más frecuente es la disfonía, pero también puede producir tos, estridor o hemoptisis. Suele asociarse a TB pulmonar, siendo una forma altamente bacilífera por lo tanto, muy contagiosa⁶.

TUBERCULOSIS PERICÁRDICA

Puede ser secundaria, a diseminación hematogena del bacilo o por extensión de un foco contiguo adyacente, como, por ejemplo, desde los ganglios linfáticos mediastínicos. Se suele acompañar de tuberculosis en otra localización. El diagnóstico de imagen se establece mediante ecocardiograma que sirve a su vez para valorar las posibles complicaciones como taponamiento cardíaco o pericarditis constrictiva. Mediante

pericardiocentesis se obtiene un líquido con elevación del número de linfocitos y proteínas. La rentabilidad de la tinción es escasa (sensibilidad 6%) y el cultivo oscila entre un 25-75% según las series. La determinación del interferón gamma es más sensible y específica (92% y 100% respectivamente), que la elevación de los niveles de ADA (sensibilidad del 87% y especificidad del 89%). Aunque la especificidad de la PCR es alta, presenta escasa sensibilidad para el diagnóstico (32%) según los estudios publicados. Por lo que si fuera necesario se puede optar por realizar biopsia pericárdica para cultivo y estudio histológico^{2,23}.

TUBERCULOSIS PLEURAL

Es una forma frecuente de tuberculosis extrapulmonar, representa aproximadamente el 20% de los casos. Se produce como una reacción de hipersensibilidad a los antígenos de la micobacteria en el espacio pleural. Estos antígenos han entrado en el espacio pleural por la ruptura de focos subpleurales. Suele ser de localización unilateral y se resuelven solos con o sin tratamiento en la mayoría de los casos. Sin embargo, también puede progresar a empiema. Puede aparecer aislada o junto a una tuberculosis pulmonar. Para el diagnóstico debe realizarse análisis microbiológico del líquido pleural mediante toracocentesis. El líquido debe corresponder a un exudado linfocitario con niveles de glucosa disminuidos. La baciloscopia es poco rentable, pues únicamente de un 10 a un 25% de las muestras son positivas, la sensibilidad del cultivo es del 25-75%. El valor de ADA en líquido pleural tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 90%, pero va a depender de la prevalencia de la enfermedad en la población. En países con elevada prevalencia su valor predictivo positivo es del 99%, mientras que en los países con menor prevalencia disminuye al 41%²⁴. La determinación del interferón gamma en líquido pleural tiene mayor rendimiento diagnóstico con una sensibilidad del 89% y especificidad del 97%²⁵. Los valores de sensibilidad y especificidad para la PCR son heterogéneos en función del test utilizado, siendo en algunos estudios del 62% y 98% respectivamente²⁶.

TUBERCULOSIS CUTÁNEA Y PARTES BLANDAS

La tuberculosis cutánea es una entidad poco frecuente, suponiendo entre un 0,5% y un 2% de los casos de tuberculosis extrapulmonar en países desa-

rollados²⁷⁻²⁸. Aunque el principal microorganismo causal es el *M. tuberculosis*, también se han descrito cuadros relacionados con *M. bovis* o con el *Bacilo de Calmette Guerin*. La asociación entre TB cutánea y visceral se observa hasta en un 28% de los casos.

La apariencia clínica de la tuberculosis cutánea es enormemente variable, viéndose influenciada por la patogenicidad del microorganismo, vía de infección, sensibilización previa y estado inmunológico del paciente²⁹. Desde hace más dos décadas, la clasificación más aceptada es la propuesta por Tappeiner y Wolff³⁰, basada en la vía de infección y el estado inmunitario del paciente.

En relación con la vía de infección, existen casos de infección exógena a raíz de la inoculación directa del microorganismo en la piel (chancro tuberculoso y tuberculosis verrucosa cutis). También puede existir infección endógena, que suele ocurrir en individuos previamente infectados, por diseminación por contigüidad (escrofuloderma y tuberculosis periorificial) o vía hematógena (abscesos tuberculosos metastáticos y Lupus vulgaris). Esta última entidad también puede ser secundaria a extensión linfática o infección desde un foco contiguo.

Existen formas paucibacilares como la tuberculosis verrucosa cutis y el lupus vulgaris, mientras que el resto de manifestaciones se presentarían como formas multibacilares. En los países occidentales, la lesión cutánea tuberculosa más frecuente es el Lupus vulgaris y en las áreas en vías de desarrollo la forma clínica predominante continua siendo la escrofuloderma³⁰⁻³¹. La positividad de la reacción tuberculínica es inversamente proporcional al grado de inmunosupresión³².

Histológicamente, las lesiones cutáneas tuberculosas se caracterizan por una inflamación granulomatosa, con grados variables de necrosis y vasculitis, siendo la lesión más característica el granuloma tuberculoso. En ellas se puede demostrar la presencia de *M. tuberculosis* mediante tinciones, cultivo o diagnóstico molecular, aunque la visualización y aislamiento del agente etiológico puede resultar más difícil en las formas paucibacilares. Existen otras lesiones, los tuberculoides, que se atribuyen a reacciones de hipersensibilidad frente a antígenos micobacterianos. Los pacientes presentan historia de tuberculosis activa, con reacción tuberculínica intensamente positiva. Las lesiones muestran inflamación granulomatosa y mejoría clínica con tratamiento antituberculoso, sin embargo no se detecta *M. tuberculosis* mediante tinción o cultivo. Sin embargo, en los últimos años se ha detectado DNA de *M. tuberculosis* mediante PCR en estas lesiones, aunque de forma inconsistente^{29,33}. Las tuberculoides verdaderas son el liquen scrofulosorum y las tuber-

cúlides papulonecróticas. El eritema indurado de Bazin es considerado una tuberculide facultativa, ya que se puede asociar a otros procesos no tuberculosos³⁴.

En el artículo del Dr. Marco³⁶, se presenta el caso de un paciente inmunocompetente con un absceso tuberculoso metastásico como manifestación inicial de una tuberculosis diseminada. Los abscesos tuberculosos metastásicos, también conocidos como gomas tuberculosas, se originan por diseminación hematológica de micobacterias por rotura de un tuberculoma antiguo que aún contiene organismos viables, o por reactivación de un foco latente en periodos de inmunodepresión celular³⁴. Así, generalmente se observa en niños desnutridos o en adultos severamente inmunodeprimidos, aunque también se han descrito casos en adultos inmunocompetentes^{32,35}. Esta manifestación clínica es más frecuente en áreas con alta endemia de tuberculosis, sin embargo, se está asistiendo a un repunte de su incidencia en los países desarrollados, ante la expansión del VIH, así como aumento progresivo del empleo de tratamientos inmunosupresores. Por ello, en caso de sospecha de goma tuberculosa, deberemos descartar inmunosupresión subyacente y afectación tuberculosa visceral.

Clínicamente aparecen como lesiones únicas o múltiples, localizadas generalmente en el tronco o las extremidades, sin compromiso de órganos profundos ni adenopatías adyacentes. Inicialmente se observan nódulos subcutáneos eritematosos, no dolorosos, fluctuantes. En ocasiones, se rompen o fistulizan, drenando contenido purulento o caseoso al exterior^{31,34}.

Dentro del diagnóstico diferencial, debemos incluir las gomas sifilíticas, infecciones por micobacterias atípicas, leishmaniasis cutánea e infecciones fúngicas profundas³⁴.

Las lesiones desaparecen tras el inicio del tratamiento, aunque los abscesos de gran tamaño pueden requerir drenaje percutáneo o exéresis quirúrgica, como ocurre en el caso presentado²⁹.

En conclusión, es importante un alto índice de sospecha para el diagnóstico de las formas extrapulmonares de tuberculosis. Los métodos de diagnóstico convencionales aportan diferentes grados de sensibilidad y especificidad en función de la localización y de la carga bacteriana. A menudo es necesario recurrir a métodos invasivos para la obtención de muestras para estudio microbiológico e histológico. Aun queda por establecer de forma adecuada el rendimiento de la determinación de IGRA y estandarización de las técnicas moleculares. El tratamiento no difiere de las pautas recomendadas en la tuberculosis pulmonar, aunque en algunas localizaciones puede prolongarse para evitar la aparición de recaídas.

CORRESPONDENCIA

Marta Ramírez Lapausa
E-mail: mrlapausa@yahoo.com
Hospital Universitario de Cantoblanco-La Paz.
Madrid.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Who report 2009. Global Tuberculosis control: epidemiología, strategy, financing. Geneva: World Health; 2009.
2. Fisher D, Elwood K. Nonrespiratory tuberculosis. In: Canadian Thoracic Society, Canadian Lung Association, and the Public Health Agency of Canada, editors. Canadian Tuberculosis Standards. 7th Edition. Ottawa: Canadian Thoracic Society; 2013.
3. García Rodríguez JF, Álvarez Díaz H, Lorenzo García MV, Mariño Callejo A, Fernández Rial A, Sesma Sánchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(7): 502-9.
4. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong L. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: 1350-7.
5. Yang H, Field SK, Fisher DA, Cowie RL. Tuberculosis in Calgary, Canada, 1995-2002; site of disease and drug susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 49: 1350-7.
6. González Martín J, García García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol clin*. 2010; 28(5): 297.e20
7. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et al. Miliary tuberculosis: clinical manifestation, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*. 2001; 6(3): 217-24.
8. Ganavalli SA, Praveen CS, Raghavendra DK, Umesi B. PCR as a diagnostic tool for extrapulmonary tuberculosis. *J Clin Diagn Res*. 2013; 7(6): 1012-5.
9. Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *MMWR* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Jan 12]; 58(01); 7-10: [about 3 p.]. Available from: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/m5801a3.htm.
10. Makesh Kumar V, Madhavan R, Narayanan S. Polymerase chain reaction targeting insertion sequence for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2014; 139: 161-6.

11. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of a rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Asses*. 2007; 11: 1-196.
12. El-Zammar AO, Katxenstein ALA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*. 2007; 50: 210-89.
13. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011 [cited 2014 Feb 22]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg117/resources/cg117-tuberculosis-full-guideline3>
14. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008; (1): CD002244.
15. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P. Corticosteroids for the prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 223-37.
16. Espinosa-Gimeno A, Martínez-Sanz J, Asong-Engonga L, Rodríguez-Zapata M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las tuberculosis extrapulmonares. *Medicine*. 2014; 11(52): 3091-7.
17. Fontanilla JM, Barnes A, Fordham von Reyn C. Current diagnosis and Management of Peripheral tuberculous lymphadenitis. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(6): 555-62.
18. Colmenero JD, Ruiz-Mesa JD, Sanjuan-Jiménez R, Sobrino B, Morata P. Establishing the diagnosis diagnosis of tuberculous vertebral osteomyelitis. *Eur Spine J*. 2013; 22 Suppl4: S579.
19. Thwaites GE, Van Toorn R, Johan Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 999-1010.
20. Figueiredo AA, Lucon AM. Urogenital tuberculosis: update and review of 8961 cases from the world literature. *Rev Urol*. 2008; 10(3): 207.
21. Feng Y, Diao N, Shao L, Wu J, Zhang S, Jin J, et al. Interferon-gamma release assay performance in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2012; 7(3): e32652.
22. Chawla A, Chawla K, Reddy S, Arora N, Bairy I, Rao S, et al. Can tissue PCR augment the diagnostic accuracy in genitourinary tract tuberculosis? *Urol Int*. 2012; 88(1): 34-8.
23. Reuter H, Burgess L, Van Vuuren W, Doubell A. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM*. 2006; 99(12): 827-39.
24. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*. 2008; 102(5): 744-54.
25. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon gamma in tuberculous pleurisy. A metaanalysis. *Chest*. 2007; 131: 1133-41.
26. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2004; 23: 4: 6.
27. Pérez B, Pifarre R, de Vera CV, García JM, Baradad M, Vila M, et al. Cutaneous tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*, an uncommon pathology. *An Med Interna* 2006; 23 (11) 560-1.
28. García-Rodríguez JL, Monteagudo-Sánchez B, Mariño-Callejo A. Tuberculosis cutánea: estudio descriptivo de 15 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(4): 205-11.
29. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(2): 219-28.
30. Tappeiner G, Wolff K. Tuberculosis and other mycobacterial infections. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, editors. *Dermatology in general medicine*. 5th ed. New York: McGraw Hill; 1999. P. 2274-92.
31. Barbagallo J, Tager P, Ingleton R, Hirsch RJ, Weinberg JM. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3(5): 319-28.
32. Parker L, Babu S. Tuberculous gumma: a forgotten entity in the UK. *BMJ Case Rep*. 2013 Sept 26. doi:10.1136/bcr-2013-010462
33. Tan SH, Tan HH, Sun YJ, Goh CL. Clinical utility of polymerase chain reaction in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in different types of cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Ann Acad Med Singapore*. 2001; 30(1): 3-10.
34. Frankel A, Penrose C, Emer J. Cutaneous tuberculosis: a practical case report and review for the dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009; 2(10): 19-27.
35. Almagro M, Del Pozo J, Rodríguez-Lozano J, Silva JG, Yebra-Pimentel MT, Fonseca E. Metastatic tuberculous abscesses in an immunocompetent patient. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(3): 247-9.
36. Marco A, Solé R, Raguer E, Aranda M. Goma o absceso tuberculoso metastásico como diagnóstico inicial de tuberculosis en un paciente inmunocompetente: una presentación inusual. *Rev Esp Sanid Penit*. 2014; 16: 59-62