

COXITIS POR *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* MULTIRRESISTENTE EN UN PACIENTE HIV NEGATIVO

DOMINGO J. PALMERO¹, NORBERTO SIMBOLI², FEDERICO A. ALBERTI¹, JOSE L. FRANCO¹, JOSE L. GÜEMES GURTUBAY¹, ELIO J. OCHOA¹, LEONOR CARDOZO³, JAIME L. WAISMAN¹

¹ Sala 19, Hospital F.J. Muñiz; ² Laboratorio de Micobacterias, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán;

³ Bacteriología, Hospital Argerich, Buenos Aires

Resumen Se presenta el caso de una paciente HIV negativa con artritis coxofemoral de etiología tuberculosa, cepa multirresistente, y colagenopatía asociada en tratamiento con glucocorticoides. Fue medicada con cicloserina, ácido p-aminosalicílico, etambutol y ofloxacina, mostrando regresión de sus lesiones articulares. Se efectúa una revisión de la literatura sobre el tema.

Abstract: *Coxitis due to multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis in an HIV negative patient.* A case of an HIV negative female patient with coxofemoral arthritis of tuberculous etiology, multidrug-resistant strain, and connective tissue disease associated to glucocorticoid therapy is reported. The patient was treated with cycloserine, ethambutol, p-aminosalicylic acid and ofloxacin, with improvement of the joint lesions. Previous publications on this subject are reviewed.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, coxitis

La tuberculosis (TB) en el mundo registró regularmente una tendencia decreciente a partir de 1950 luego del advenimiento de los tuberculostáticos. En la década del 80 sufrió un dramático incremento en relación con varios factores: a) la pérdida del interés en las acciones de control, b) las migraciones a partir de países de alta prevalencia, c) la precariedad de las condiciones de vida en determinados grupos sociales y d) la pandemia por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)¹.

Se ha estimado para el año 2 000 una incidencia de 10 millones de casos y 12 millones para el 2 005².

Así como la segunda mitad de este siglo marcó el hito de la terapia eficaz para la TB mediante potentes asociaciones de drogas antimicrobianas, paralelamente se desarrolló el problema de la resistencia a esas drogas, que amenaza con una epidemia global de tuberculosis multirresistente (TBMR)^{2,3}.

Argentina no ha escapado a la tendencia mundial, experimentando a comienzos de la década del 90 un recrudescimiento de la incidencia de TB⁴ y la aparición de epidemias nosocomiales de TBMR en hospitales de la ciudad de Buenos Aires, sus alrededores y Rosario^{5,10}.

En 1998 fueron notificados oficialmente al Programa Nacional de Control de Tuberculosis 12 205 nuevos casos en toda la República Argentina, lo que representó una tasa de 3.8/100 000 habitantes; la tasa de incidencia de la ciudad de Buenos Aires es 26.7/100 000⁴. Según la última encuesta de resistencia, efectuada en 1994 nuestro país registra una proporción de multirresistencia (MR) primaria del 4.6% y MR adquirida del 22.2%, situación esta última que nos colocó en el cuarto lugar mundial, luego de Latvia, Corea y Rusia³.

La TB osteoarticular representa menos del 5% de las localizaciones del *Mycobacterium tuberculosis*. El bacilo de Koch afecta con mayor frecuencia las articulaciones que soportan el peso del cuerpo (columna vertebral, coxofemoral, rodilla). Las manifestaciones clínicas corresponden habitualmente a las de una monoartritis crónica de comienzo insidioso¹¹.

En una revisión del *Medline* se hallaron sólo dos referencias desde 1980 hasta la fecha acerca de TBMR osteoarticular en pacientes HIV negativos: una coxitis¹² y una osteomielitis de mano¹³, por lo que consideramos de interés comunicar el presente caso.

Caso clínico

L.N., paciente de sexo femenino, de cuarenta años de edad, oriunda del interior del país. Padece desde hace 11 años artritis reumatoidea, en tratamiento con glucocorticoides orales (16 mg/día de metil prednisona al momento de la consulta).

Recibido: 3-XI-1999

Aceptado: 2-III-2000

Dirección postal: Dr. Domingo J. Palmero, Nicolás Videla 559, 1424 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4432-6569 e-mail: djpalmero@intramed.net.ar

Estuvo internada en una sala general de clínica médica de un Hospital General de Agudos de la Ciudad de Buenos Aires en 1996 y 1997 para recibir tratamientos con ciclofosfamida por su colagenopatía. Dos profesionales de la salud de dicho nosocomio, así como 5 pacientes con TBMR diseminada asociada al SIDA provenientes del mismo, que no fueron asistidos previamente en el Hospital F.J. Muñiz, fueron tratados en nuestro Servicio. La paciente no registraba antecedentes de tratamiento antituberculoso previo ni de quimioprofilaxis. Comenzó a fines de 1997 con coxartralgia derecha y progresiva dificultad en la marcha. En abril de 1998 fue reinternada en el mismo Hospital con fines diagnósticos por coxartritis fistulizada, interpretada inicialmente como de origen bacteriano. Dentro de los estudios bacteriológicos, se efectuó baciloscopia del extendido de la supuración, que fue positiva para BAAR. El material aislado fue remitido al Laboratorio de Micobacterias del Instituto Dr. Carlos G. Malbrán, y fue identificado como *M. tuberculosis*. El estudio de la sensibilidad del germen mostró alta resistencia a isoniacida, rifampicina, rifabutina, kanamicina y amikacina; y sensibilidad a cicloserina, ácido p-amino salicílico (PAS), ciprofloxacina, ofloxacina y clofazimina. La sensibilidad del microorganismo frente a estreptomycin y etambutol fue inconsistente en reiteradas determinaciones.

Fue derivada al Hospital F.J. Muñiz. Con facies cushingoide, subfebril, estaba imposibilitada de deambular, por el intenso dolor e inmovilidad de la articulación coxofemoral afectada. El miembro inferior derecho estaba levemente acortado y en abducción, con hipotrofia muscular, a nivel de la cabeza del fémur presentaba fistulización con escasos signos inflamatorios. Se observaba tanto en manos como en pies la característica desviación en ráfaga de los dedos propia de la artritis reumatoidea.

Su radiografía torácica evidenciaba un patrón intersticial bilateral con trazos lineales y tenues hiperclaridades en el campo superior derecho. En la TAC de tórax se observaban opacidades heterogéneas con hiperclaridades en su interior en el lóbulo superior derecho, asociadas a un patrón micronodulillar difuso en ambos pulmones. La radiografía pelviana mostraba la destrucción de la articulación



Fig. 1.- Radiografía pelviana: destrucción de la articulación coxofemoral derecha, con pérdida de la interlínea articular.



Fig. 2.- Radiografía pelviana al año de tratamiento: reconstitución parcial de la articulación coxofemoral derecha.

coxofemoral derecha con pérdida de la interlínea articular (Fig. 1).

La eritrosedimentación fue de 65 mm en la primera hora; el hemograma, hepatograma, glucemia, urea y creatinina eran normales. El proteinograma electroforético evidenciaba una elevación de gamma globulinas (2.24g%), la prueba del látex para artritis reumatoidea fue positiva. La intradermorreacción con PPD 2UT leída a las 48 hs fue de 17 mm. Se efectuó baciloscopia y cultivo de esputo que fueron negativos. La serología para HIV (ELISA) fue negativa. El catastro de su grupo familiar compuesto por dos convivientes adultos fue negativo.

Inició tratamiento en julio de 1998 con cicloserina 500 mg/día, PAS 8 g/día, etambutol 1 200 mg/día y ofloxacina 400 mg/día (peso corporal 41 kg), con buena tolerancia a la medicación. En diciembre del mismo año la paciente deambulaba con muletas y tanto la radiografía de tórax como la pelviana mostraban regresión lesional. En junio de 1999, la radiografía torácica fue normal y la pelviana muestra la reconstitución parcial de la articulación coxofemoral derecha (Fig. 2). La paciente deambulaba ayudada por un bastón. Continuó con igual tratamiento, excepto el PAS que fue suspendido por intolerancia digestiva.

Discusión

La TB osteoarticular en adultos representa alrededor del 15% de las formas extrapulmonares, luego de las localizaciones pleurales, ganglionares y urogenitales. Existen antecedentes de TB previa en 20 a 30% de los casos, formas multifocales en menos del 10% y suele afectar a pacientes mayores de 40 años. La inmunodepresión es un factor predisponente importante, que aparece en 20-30% de los casos¹.

En la coxitis tuberculosa, también llamada coxalgia, el *M. tuberculosis* se localiza en los elementos anatómicos constituyentes de la articulación coxofemoral, está en íntima relación con la distribución vascular y la disposición de la membrana sinovial. Así la lesión puede no

invadir la luz articular ni la sinovial, constituyendo la forma yuxta-articular. Las formas articulares son las que se inician en el tejido laxo subsinovial determinando de entrada un cuadro articular preponderante e invadiendo secundariamente el hueso. Las formas para-articulares se inician en los extremos óseos que constituyen la articulación pero por fuera de la inserción sinovial, pudiendo secundariamente invadir la articulación.

Los primeros síntomas son la cojera y la rigidez muscular, que en un comienzo pueden ser intermitentes y evidenciables sólo luego de ejercicios, a la mañana al levantarse o a veces durante el sueño. El dolor puede ocurrir con frecuencia en la rodilla, modalidad bastante frecuente y causa de errores diagnósticos. Cuando la lesión progresa hay resistencia a la extensión, aducción y rotación interna. El enfermo camina descargando su peso sobre el miembro sano. Pronto aparece la atrofia muscular y se forman abscesos en el 50% de los casos⁴.

La sospecha clínica es de enorme importancia en el diagnóstico de la coxitis tuberculosa, la combinación de síntomas de indolente comienzo, la prueba tuberculínica positiva y los hallazgos radiológicos compatibles sugieren fuertemente el diagnóstico¹⁵.

La radiología convencional puede ser normal en estados iniciales, el primer signo corresponde a una inflamación articular en relación con la hipertrofia y edema sinovial. En estadios más avanzados existen alteraciones importantes del cartílago y erosiones óseas; aparecen geodas epifisarias mal delimitadas en ambas caras articulares y, en ausencia de tratamiento destrucción del cartílago y hueso subcondral. El resultado final es la destrucción de la articulación con anquilosis^{14, 15}.

La resonancia magnética nuclear es un preciso indicador de la presencia de lesiones iniciales como distensión capsular, derrame articular y lesiones óseas subcondrales¹⁶.

La centellografía con Ga⁶⁷ y Tc⁹⁹ es una herramienta útil para la detección de lesiones inflamatorias osteoarticulares, incluyendo las de etiología tuberculosa, aunque carece de especificidad diagnóstica¹⁷.

La anatomía patológica de las lesiones (habitualmente a partir de biopsias sinoviales) permite observar el clásico granuloma tuberculoso con presencia en ocasiones de BAAR en la coloración de Ziehl-Neelsen¹⁸.

La búsqueda por baciloscopia y cultivo del *M. tuberculosis* en las muestras de líquido articular o sinovial obtenidas mediante biopsia, aspiración, supuraciones, etc. es la piedra angular del diagnóstico.

El diagnóstico diferencial debe efectuarse con la osteoartritis crónica piogénica, lesiones tumorales o granulomatosas¹⁹.

El caso comunicado muestra la presentación clínica habitual de la coxitis TB, con una artritis de lenta instalación en un paciente con inmunodepresión atribuible a la

terapia con corticoides y citostáticos, y a su propia colagenopatía de base.

El estudio de la sensibilidad de la cepa aislada permitió el diagnóstico de TBMR, patología poco frecuente, dado que en una serie de 136 casos en los que se efectuaron las pruebas de sensibilidad no se halló ninguna cepa resistente¹ y hemos hallado un solo caso de coxitis por TBMR en el *Medline* desde 1980¹².

No se hallaron contactos familiares con TB ni antecedentes de tratamiento antituberculoso previo. La transmisión de la TBMR a la paciente —en ausencia de otros antecedentes investigados— pudo haber ocurrido durante sus internaciones en la sala general de un Hospital de Agudos, en el cual se ha registrado transmisión de cepas multirresistentes al personal de salud y entre pacientes HIV positivos.

Pudo observarse la eficacia del tratamiento con esquemas que incluyeron drogas antituberculosas de segunda y tercera línea, manifestada por la recuperación clínica y radiológica de la paciente.

Se trata de un caso poco frecuente por la localización de la enfermedad y sobre todo por la multirresistencia primaria del agente etiológico. Nuestro hallazgo resalta la importancia del diagnóstico bacteriológico y el subsecuente estudio de la sensibilidad del *M. tuberculosis*.

Bibliografía

1. Pertuiset E, Beaudreuil J, Horowitzky A, et al. Aspects épidémiologiques de la tuberculose ostéo-articulaire de l'adulte. *La Presse Médicale* 1997; 26: 311-5.
2. Heifets LB, Cangelosi GA. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: a neglected problem at the turn of the century. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 564-81.
3. The WHO/IUATLD Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance 1994-1997 (WHO/TB/97.229), Geneva, 1997.
4. Instituto Nacional de Epidemiología E. Coni, Santa Fe. Tuberculosis: Resumen de la situación, Argentina, 1998. Informe EpTB 19/99.
5. Aita J, Barrera L, Ritacco V, et al. Hospital transmission of multidrug-resistant tuberculosis in Rosario, Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 48-50.
6. Ritacco V, DiLorenzo M, Reniero A, et al. Nosocomial spread of HIV-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176: 637-42.
7. Morcillo N, Alito A, Romano M, et al. Multidrug-resistant tuberculosis outbreak in Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 45-7.
8. Metta H, Garone D, Villafañe F, et al. Brote de tuberculosis multi-resistente en un servicio de atención de SIDA. *Rev Arg Infect* 1996; 9: 17-22.
9. González Montaner LJ, Palmero DJ, Alberti FA, et al. Nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among AIDS patients in Buenos Aires, Argentina. XI International Conference on AIDS, Vancouver, Canada 1996. Abstracts vol 2: 24 (We.B.304).
10. Kantor I, Latini O, Barrera L. La resistencia (y multirresistencia) a los medicamentos antituberculosos en Ar-

- gentina y en otros países de América. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 202-8.
11. Bernar L, Perronne C. Editorial: La tuberculose ostéo-articulaire aujourd'hui. *La Presse Médicale* 1997; 26: 308-10.
 12. Inselman LS, Delavega CE, Evans HE. Drug-resistant tuberculosis of the hip in a child. *N Y State J Med* 1984; 84: 84-5.
 13. Barberan J, Khorrami S, Ramírez JR, Pastor JM. Osteomielitis de la mano por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 340-1.
 14. Derqui JC, Miscionie I. Tuberculosis osteoarticular. En: Rey JC y col. Tisiología. Eudeba, Buenos Aires, 1977, p 193-202.
 15. Yao DC, Sartoris DJ. Musculoskeletal tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 679-89.
 16. Midiri M, Filosto L, Lo Casto A, Masciocchi C. La risonanza magnetica nello studio della coxite tuberculare. *Radio Med (Torino)* 1992; 83: 38-42.
 17. Lin WY, Wang SJ, Cheng KY, Dhen YY, Changlai SP. Diagnostic value of Ga⁶⁷ imaging in skeletal tuberculosis. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 743-6.
 18. Ariel BM, Shatsillo OI. Morphology of active tuberculosis coxitis in adults. *Probl Tuberk* 1996; 3: 41-5.
 19. Vohra R, Kang HS, Dogra S, Saggar RR, Sharma R. Tuberculous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 562-6.

En los últimos tiempos, con la prolongación de la vida, se ha acentuado el miedo a los achaques de la tercera edad, caracterizada por una notable decadencia física y una disminución gradual de las capacidades intelectuales. Pero la hipótesis de una decadencia irreversible de estas propiedades no se ha sometido a la confirmación de su carácter inevitable. En el juego "a cartas tapadas" de la vida, para ganar en la fase crítica del hombre, que es la vejez, lo decisivo no es el truco o la deslealtad de un tahúr, sino la capacidad de previsión y habilidad para usar el raciocinio. La apuesta de la partida que juega el hombre es alta: transformar la vejez de la etapa más temida y penosa de la vida en la más serena, y no menos productiva que las anteriores.

Rita Levi Montalcini
(Premio Nobel de Medicina 1986)

El as en la manga. Barcelona: Critica, 1999, p 162-3
(traducción de *L' asso nella manga a brandelli.* Milán: Baldini & Castoldi, 1998)