

Tuberculosis congénita. Presentación infrecuente de una enfermedad habitual

Congenital tuberculosis. Infrequent presentation of a common disease

Dres. Ricardo S. Dalamón*, Silvina N. Cantelli*, Diego Jaroslavsky*, Miriam Bruno*, Miguel A. Debuñ* y Julio Falk*

RESUMEN

La tuberculosis congénita es una forma clínica grave, rápidamente progresiva, que se diferencia de la forma neonatal por la aparición de la lesión en las primeras semanas de vida, presencia de complejo primario hepático o granulomas caseosos, confirmación de tuberculosis en la placenta o tracto genital de la madre (útero o anexos) y exclusión de exposición en el canal de parto o post-natal por contacto con foco tuberculoso incluyendo al personal hospitalario.

Comunicamos un caso de un recién nacido de 20 días que ingresó a neonatología por síndrome febril sin foco evidente y evolucionó con hepatoesplenomegalia, distensión abdominal y dificultad respiratoria. Ecografía abdominal con ascitis, hepatoesplenomegalia difusa, imágenes hipoecoicas en bazo y adenopatías adyacentes al tronco celíaco y en hilio hepático. Rx de tórax con infiltrado micronodular. Antecedente materno de neumonía con derrame durante el embarazo. Ante la sospecha de tuberculosis congénita comenzó tratamiento empírico con 4 drogas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Fallece al día siguiente. Se recibió posteriormente desarrollo de *M. tuberculosis* en cultivo de lavado gástrico, hemocultivo y punción esplénica.

Palabras clave: tuberculosis congénita, *Mycobacterium tuberculosis*, sepsis neonatal.

SUMMARY

Congenital tuberculosis is a severe rapidly progressive disease which differs from neonatal tuberculosis because patients present tuberculous lesions during their first weeks of life, primary hepatic complex or hepatic caseous granulomas, confirmation of tuberculosis in placenta or in maternal genital tract (uterus or adnexa), and exclusion of birth channel or postnatal exposure.

We report a case of a 20 days newborn baby admitted to the neonatal unit with fever, hepatoesplenomegaly, abdominal distension and respiratory symptoms. Abdominal echography showed ascitis, diffuse hepatomegaly and splenomegaly, focal hipoecoical spleen images and portal lymphadenopathy. Thorax X-ray with micronodular infiltrates. Maternal pneumonia

with pleural effusion was reported during pregnancy. Empirical treatment was initiated with 4 antituberculous drugs: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol suspecting tuberculosis. She died the next day. *M. tuberculosis* was obtained in a gastric lavage culture, blood cultures and post mortem spleen puncture.

Key words: congenital tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, neonatal sepsis.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tuberculosis en la mujer joven y embarazada se ha mantenido en la última década;^{1,2} sin embargo, los casos notificados de tuberculosis congénita siguen siendo muy pocos y la falta de alarma en el momento del parto¹ lleva al subdiagnóstico.^{2,3}

Durante el año 2006 en la Ciudad de Buenos Aires el número de casos de tuberculosis confirmadas en residentes fue de 1.215 y, según edad fue de 2,6% (32 casos) entre 0 y 4 años; y máxima entre 20-24 años, 19,4% (236 casos) y entre 25-29 años, 17,5% (213 casos).⁴

La presentación perinatal de la tuberculosis congénita sigue siendo rara aun en la población con inmunodeficiencia por VIH. Apenas 300 casos de tuberculosis congénita han sido descriptos a la actualidad.⁵⁻⁷ Generalmente es una infección grave con alto porcentaje de mortalidad relacionada a la diseminación hematogena. El conocimiento y la patogenia de esta enfermedad importan para su sospecha temprana en el diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal.

Comunicación de un caso

Niña de 20 días de edad que ingresa al Servicio de Neonatología por síndrome febril de 24 h de evolución sin foco evidente. Nació por cesárea por falta de progresión, PN 3.050 g, edad gestacional de 40 semanas y Apgar 9/10.

Madre de 27 años, primigesta con embarazo controlado. Antecedente de internación en la semana 17 por neumonía con derrame, medicada con ampicilina/sulbactam durante 10 días. Serologías para VIH, Chagas, toxoplasmosis, VDRL negativas

* Centro Neonatal y Pediátrico (CENYP).
Sanatorio y Maternidad Santa Isabel.

Correspondencia:
Dr. Ricardo Sergio Dalamón
ricardodalamon@yahoo.com

Aclaración de intereses: No existió apoyo financiero para la realización de este trabajo

Recibido: 6-7-06
Aceptado: 16-1-08

y cultivo para estreptococo grupo B positivo, por lo que recibió profilaxis antibiótica en el parto.

Se dio el alta conjunta a las 72 h de edad, con control de salud normal y pesquisa neonatal obligatoria: normal.

Reingresa a los 20 días de vida con peso 3.060 g, hiperextensión de cabeza, abdomen globuloso, doloroso a la palpación profunda, hígado a 3 cm del reborde costal, polo de bazo, soplo sistólico intensidad 2/6 por estenosis de ramas pulmonares.

Laboratorio de ingreso: Hto 31%, leucocitos 8.200/mm³ (neutrófilos 69%, linfocitos 25% y monocitos 5%), plaquetas 50.000/mm³, tiempo de protrombina 38 seg, tiempo parcial de trombo-plastina 53 seg, tiempo de coagulación 73%, glucemia 102 mg%, calcio 8,1 mg%, Na 129 mEq/l, K 3,5 mEq/l, proteína C-reactiva 1:16, EAB pH 7,46, / PO₂ 37/ PCO₂ 57/ bicarbonato 27/ exceso de base +2.2. LCR claro con leucocitos 3/mm³, glucosa 37 mg%, proteínas 0,50 gr/dl, Cl 102 mEq/l. Rx de tórax con infiltrado difuso a predominio derecho y Rx de abdomen con regular distribución de aire. Con sospecha de sepsis neonatal se medicó con ampicilina y gentamicina.

En su evolución persiste febril con regular estado general y requerimiento de oxígeno. Laboratorio al 2° día de internación: 5.200 leucocitos/mm³ (61% neutrófilos, 29% linfocitos y 10% monocitos), plaquetas 29.000/mm³, TGO 117 UI, TGP 187 UI. Hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR sin desarrollo de bacterias comunes. A las 72 h se repitió punción lumbar con cultivo bacteriano negativo y PCR para enterovirus negativos.

Ecografía abdominal: hepatomegalia difusa homogénea con ecoestructura conservadas. Vías

biliares no dilatadas. Adenopatías adyacentes al tronco celíaco y en hilio hepático (Figura 1). Ascitis libre. Esplenomegalia difusa heterogénea con múltiples imágenes focales hipoeicoicas de 2-5 mm de diámetro, que sugieren microabcesos (Figura 2). Riñones y vías urinarias normales. Ecodoppler abdominal: venas suprahepáticas con flujo conservado. Ecografía cerebral: normal. Fondo de ojo normal.

Se reinterroga a la madre y se solicita informe de su internación por neumonía. Se había realizado toracocentesis obteniéndose un líquido claro con pH 7.38, lacticodehidrogenasa 876, leucocitos 4.100/mm³ (79% monomorfonucleares), con cultivo negativo para gérmenes comunes. Luego de haber completado tratamiento antibiótico persistió con disnea y registros febriles por lo que se reinternó a la semana y se le realizó PPD 2UT, baciloscopia y cultivo de esputo para micobacterias que fueron negativos. Se repitió la toracocentesis obteniéndose un líquido pleural con pH 7.50, glucosa 0,56 mg/dl, proteínas 4,80 mg/dl y lacticodehidrogenasa 785.

Al 6° día de evolución el neonato persiste febril con mal estado general y ascitis de mayor volumen por cual se realiza punción abdominal. Se informa citoquímico de líquido peritoneal con leucocitos 390/mm³, neutrófilos 30%, albúmina 1,2 gr %, LDH 297, colesterol 42 mg %, glucosa 49 mg%, proteínas 2,9 g/l. Se envía muestra para cultivo de gérmenes comunes, hongos y micobacterias y para determinación de adenosina deaminasa (ADA).

Debido al progresivo compromiso del estado general se decide rotar la antibioticoterapia. Presenta además, dificultad respiratoria con mayor requerimiento de oxígeno y en la Rx de tórax

FIGURA 1. Ecografía abdominal. Adenopatías adyacentes al tronco celíaco e hilio hepático

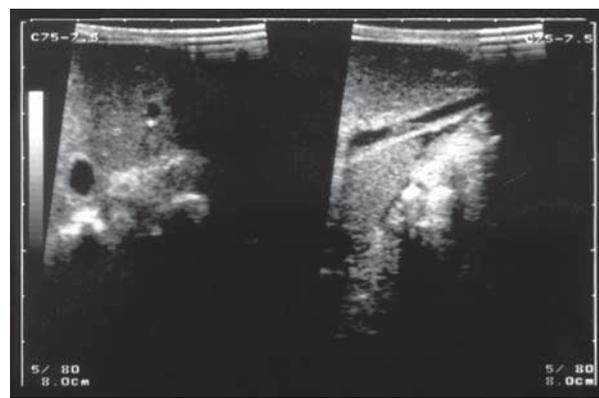
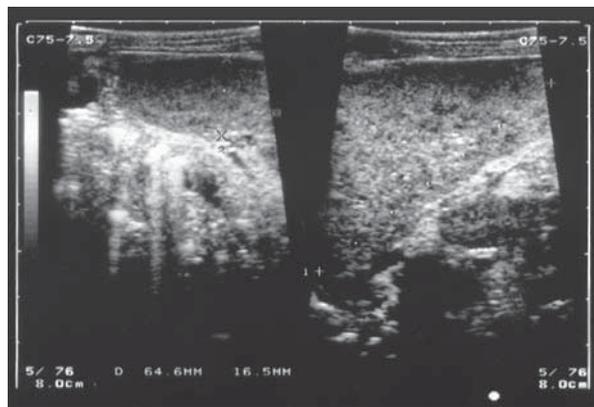


FIGURA 2. Ecografía abdominal. Esplenomegalia con múltiples imágenes focales hipoeicoicas de hasta 5 mm que sugieren microabcesos



infiltrado micronodulillar bilateral homogéneo, compatible con tuberculosis de diseminación miliar (Figura 3) y, al considerar los antecedentes maternos recién conocidos, se indica tratamiento empírico con isoniacida 5 mg/kg/d, rifampicina 15 mg/kg/d, pirazinamida 25 mg/kg/d y etambutol 20 mg/kg/d.

Al día siguiente ingresa a ARM, requiere inotrópicos y corrección del medio interno; fallece ese mismo día.

Resultados de exámenes *postmortem*:

Hemocultivo: positivo para *Mycobacterium tuberculosis* a los 32 días de incubación.

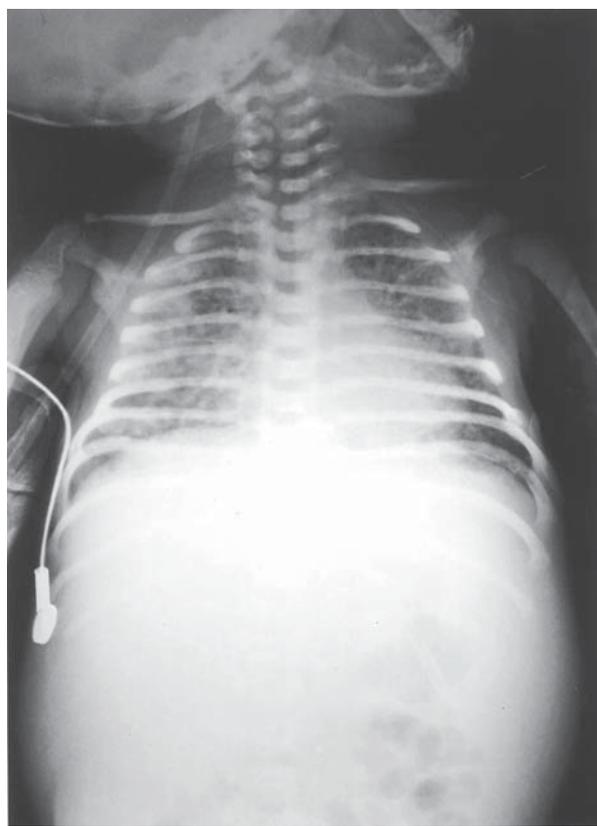
Líquido ascítico: negativo para *Mycobacterium tuberculosis* con ADA 56 U/L (VN < 40 U/L).

Lavado gástrico: baciloscopia directa negativa y cultivo con desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*.

Sangre de punción de bazo: no se obtuvo desarrollo de micobacterias.

Sangre de punción de hígado: se obtuvo desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*.

FIGURA 3. Rx anteroposterior de tórax. Infiltrado nodulillar difuso bilateral compatible con diseminación miliar tuberculosa



LCR: no se obtuvo desarrollo de *Mycobacterias tuberculosis*.

En la nueva evaluación de los padres se observa a la madre con reacción a la PPD 2 UT de > 20 mm, (viraje tuberculínico), Rx de tórax con engrosamiento pleural en base derecha y calcificaciones hiliares bilaterales y el padre sin manifestaciones clínicas ni radiológicas de sospecha de tuberculosis. Ni la madre ni el padre presentaban síntomas respiratorios en el momento de la internación del neonato por lo que no se pudo realizar baciloscopia ni cultivo para micobacterias en esputo.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevalente en la Argentina, pero la infección congénita es raramente diagnosticada y requiere un alto grado de sospecha.

Los criterios para diagnosticar tuberculosis congénita, inicialmente propuestos por Beitke en 1935 y revisados por Cantwell y col. en 1994,⁸ definen el cuadro cuando se cumple una o más de las siguientes condiciones: 1) lesión en la primera semana de vida, 2) complejo primario hepático con granulomas caseosos, 3) confirmación de tuberculosis en la placenta o tracto genital de la madre (útero o anexos) y 4) exclusión de exposición post-natal a foco bacilífero incluido el personal hospitalario.

El feto puede adquirir la infección por alguno de los siguientes mecanismos: a) diseminación hematogena y formación de uno o más complejos primarios en hígado, bazo y pulmones o b) aspiración o ingestión de líquido amniótico que resulta en la formación respectiva de complejos primarios en pulmón o aparato gastrointestinal.^{4,9,10}

En nuestro medio se conocen los casos informados por González Faryna T y col.¹¹ y Domínguez Jorge D. y col.¹² y la evolución favorable se asoció al diagnóstico materno con la posibilidad de tratamiento específico precoz (Hospital Posadas).

La sospecha es difícil sin un diagnóstico materno adecuado, pues en el parto las madres aparentan estar sanas y la prueba de Mantoux neonatal suele ser negativa y no confiable. Hageman et al¹³ muestran solo 2 de 14 RN con pruebas cutáneas positivas. Chotpitayasunon T et al¹⁴ presentan 9 casos en 20 años de seguimiento con pruebas cutáneas positivas sólo en 2 niños, con una media de peso al nacer de 2.500 g y mortalidad del 33%.

En nuestro paciente, el dato materno inicial de la neumonía con derrame durante el embarazo, resuelto con 10 días de tratamiento antibiótico y la ausencia de síntomas respiratorios actuales de la madre, orientaron hacia una neumonía típica, lo

que dificultó el diagnóstico precoz.

La sospecha de tuberculosis congénita se basó en la edad de presentación, el compromiso hepatoesplénico con lesiones compatibles con granulomas y la falta de respuesta al tratamiento antibiótico empírico inicial. Posteriormente, ante la información de las características de la neumonía materna y la aparición en el neonato de las imágenes en la placa de tórax compatible con diseminación miliar, se inició el tratamiento empírico específico.

En nuestro caso, la placenta no estuvo disponible para el diagnóstico y por las manifestaciones del paciente el mecanismo implicado sería la vía hemática.

Esta forma clínica suele asociarse a prematuridad o bajo peso al nacer, además de hepatomegalia, esplenomegalia, dificultad respiratoria, fiebre, rechazo del alimento, distensión abdominal y linfadenopatía, que suelen relacionarse más frecuentemente con infección viral congénita o sepsis.

Cantwell describe como edad media de presentación alrededor de los 24 días (1-84 días) con presencia de hepatomegalia (76%), dificultad respiratoria (72%), fiebre (48%) y linfadenopatías 38% como los síntomas más comunes.⁷

Figueroa-Damián y Arredondo-García en México¹⁵ describen los eventos de 35 embarazadas con tuberculosis entre 1990 y 1998. Todas presentaron manifestaciones clínicas de enfermedad activa con cultivos positivos para *M. tuberculosis* o biopsia con las siguientes localizaciones: 17 pulmonares, 11 renales, 6 ganglionares y 1 cutánea. Ninguna tuvo manifestaciones de compromiso genital. Se investigaron los RN durante la primera semana de vida con PPD 2 UT, cultivo de aspirado nasofaríngeo, lavado gástrico y aspirado traqueal y en los con sospecha de sepsis, punción biopsia de hígado. Los recién nacidos no presentaron enfermedad cuando las madres no recibieron tratamiento durante el embarazo y fueron separados de ellas durante las primeras tres semanas de tratamiento. El estudio detectó un riesgo dos veces mayor de presentar complicaciones como prematuridad, bajo peso al nacer y muerte perinatal.

Los procedimientos diagnósticos en un RN sospechoso deben incluir: 1) cultivos de lavado gástrico, laringotraqueal, orina, sangre y oído medio y 2) material de biopsia de: ganglio, hígado, pulmón o piel y eventual de médula ósea.^{6,16}

La ecografía es una guía para la punción biopsia de nódulos hepáticos en busca de caseosis y bacilos.

Esta rara forma clínica, con alta mortalidad, podría prevenirse mediante una evaluación minuciosa de la madre e indicación del tratamiento oportuno. El diagnóstico diferencial, dentro de las causas de sepsis neonatal, es desafortunadamente tardío para el recién nacido. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Rosenfeld EA, Hageman JR, Yogev R. Tuberculosis in infancy in the 1990s. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 087-1103.
- Smith MHD, Teele DW. Tuberculosis. En: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious Diseases of the Foetus and Newborn Infant*. Filadelfia: WB Saunders; 1995:1074-1086.
- Matthai J, Ravikumar VR, Ramaswamy M. Congenital tuberculosis: underdiagnosed or under reported? *Indian J Pediatr* 1994; 61:430-432.
- Red para la atención de TB de la Ciudad de Bs As. Gobierno CABA. Coordinador Dr. Antonio Sancineto. Nota 1211-PTBC-SS 2007. RTB/MS/GBA 2007.
- Lee LH, LeVea CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998; 27:474-477.
- Abughali N, Kuyup FVD, Annable W, Kumar ML. Congenital Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:738-741.
- Stähelin-Massik J, Carrel T, Dupenthaler A, Zeilinger G, Gnehm HE. Congenital Tuberculosis in a premature infant. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:598-602.
- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Congenital tuberculosis. *N Eng J Med* 1994; 330:1051-1054.
- Blackall PB. Tuberculosis; maternal infection of the newborn. *Med J Aust* 1969; 1:1055-1058.
- Nicolaidou P, Psychou F, Stefanaki K, Tsitsika A, Syriopoulou V. Congenital tuberculosis: a case report. *Clin Pediatr* 2005; 44(5):451-453.
- González Faryna T, Broglia B, Serra V, Bisero E, Olsen G. TB congénita: a propósito de un caso. *Neumonología Pediátrica Hospital Prof. A. Posadas. 4º Congreso de Neumonología Pediátrica*, Buenos Aires: 2004. Póster número: E 065-4.
- Domínguez JD, Juárez RE, Aguirre MP. Incidencia de tuberculosis en población correntina femenina en edad fértil y embarazos detectados. *Revista Postgrado de la IV Cátedra de Medicina*, Corrientes 2005; N° 148.
- Hageman J, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics* 1980; 66:980-84.
- Chotpiyasunondh T, Sangtawesh W. Congenital tuberculosis. *J Med Assoc Thai* 2003; 86 (Suppl 3):S689-95.
- Figueroa-Damián R, Arredondo-García JL. Neonatal outcome of children born to women with tuberculosis. *Arch Med Res* 2001; 32:66-69.
- Starke JR. Tuberculosis: an old disease but a new threat to the mother, fetus and neonate. *Clin Perinatol* 1997; 24:107-127.