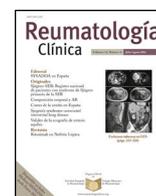




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Tuberculosis pleural y endocarditis como complicaciones de origen multifactorial en granulomatosis con poliangítis. Reporte de caso clínico

Jesús Anguamea-Maldonado*, Eduardo Sanchez-Zazueta y Rene Vidal-Morales

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1 Ciudad Obregón, Sonora, Departamento de Medicina Interna, Sonora, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2023

Aceptado el 8 de agosto de 2023

On-line el 29 de diciembre de 2023

Palabras clave:

Granulomatosis con poliangítis

Tuberculosis pleural

Endocarditis

R E S U M E N

Se presenta el caso de femenino de 36 años con antecedentes de granulomatosis con poliangítis; enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica. Debutó con disnea, debilidad y hemoptisis, se sospechó en neumonía atípica, descartándose, persistiendo con taquipnea, taquicardia, dolor torácico. Se inició protocolo para tuberculosis pulmonar con muestras de esputo negativas, hemocultivo positivo para *S. haemolyticus*, tomografía de tórax con neumotórax izquierdo y derrame pleural ipsilateral, se obtuvo líquido pleural tipo exudado, tinción ácido alcohol-resistente y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* negativas; se realizó ecocardiograma de rastreo por soplo de nueva aparición, reportando vegetación valvular, concluyendo diagnóstico de tuberculosis pleural y endocarditis como complicaciones de origen multifactorial asociado a inmunosupresión en granulomatosis con poliangítis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Pleural tuberculosis and endocarditis as complications of multifactorial origin in granulomatosis with polyangiitis: Clinical case report

A B S T R A C T

We present the case of a 36-year-old woman with a history of granulomatosis with polyangiitis, chronic kidney disease, and systemic arterial hypertension. Debut with dyspnea, weakness, and hemoptysis, she was suspected in atypical pneumonia, discarded, persisting with tachypnea, tachycardia, and chest pain. The protocol for pulmonary tuberculosis was started with negative sputum samples, positive blood culture for *Staphylococcus haemolyticus*, chest tomography with left pneumothorax and ipsilateral pleural effusion, exudate-type pleural fluid was obtained, acid-fast staining, negative PCR for *Mycobacterium tuberculosis*. A follow-up echocardiogram was performed due to a new murmur, reporting valvular vegetation, concluding a diagnosis of pleural tuberculosis and endocarditis as complications of multifactorial origin associated with immunosuppression in granulomatosis with polyangiitis.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Granulomatosis with polyangiitis

Pleural tuberculosis

Endocarditis

Introducción

La granulomatosis con poliangítis es una vasculitis de pequeños y medianos vasos caracterizada por periodos de remisión y recaídas

con edad de presentación típica entre los 35 y 55 años¹. Su etiología es desconocida, pero se sabe que es de origen autoinmune y se asocia con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (c-ANCA). A nivel histopatológico se presenta como reacción inflamatoria en vasos sanguíneos con afección a los órganos irrigados por estos². Los síntomas se relacionan con afección de vías respiratorias superiores y renal caracterizada por glomerulonefritis necrosante segmentaria, componiendo la triada clásica

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.am.19950916@gmail.com (J. Anguamea-Maldonado).

Tabla 1

Criterios diagnósticos de granulomatosis con poliangítis. *American College of Rheumatology/ European Alliance of Association for Rheumatology 2022*

1. Inflamación o consolidación de los senos nasales/paranasales en las imágenes
 2. Positividad para anticito plasma de neutrófilos citoplasmáticos o antiproteínasa 3
 3. Imágenes de tórax con ganglios pulmonares, masa o cavitación
 4. Granuloma o células gigantes en biopsia
- Con 2 o más criterios se realiza el diagnóstico

de vasculitis, necrosis e inflamación necrosante³. El compromiso pulmonar se observa en 50 a 90% con hemorragia alveolar, nódulos parenquimatosos, cavitaciones, pleuritis, derrame pleural; menos frecuentes son las manifestaciones cardiovasculares representando 3,3 a 10% de los casos^{4,5}. El diagnóstico de granulomatosis con poliangítis requiere dos o más criterios clínicos y de laboratorio entre los que se destacan datos francos de inflamación, reactantes positivos, imágenes compatibles ya sea por radiación o histopatología (tabla 1)⁶. El tratamiento se basa en dos fases, una de inducción que tiene el objetivo de minimizar rápidamente la inflamación y una de mantenimiento que tiene el fin de prevenir las recaídas, ambas terapias basadas en el uso de glucocorticoides, siendo la principal diferencia la dosis utilizada y por ello los efectos adversos que se pueden presentar, sobre todo procesos infecciosos⁷. En el siguiente artículo se presenta un reporte de caso sobre un paciente con diagnóstico de granulomatosis con poliangítis que desarrolló tuberculosis pleural y endocarditis como probables complicaciones de origen multifactorial.

Caso clínico

Femenino de 36 años con antecedentes clínicos de 12 años de evolución de granulomatosis con poliangítis en tratamiento con prednisona, micofenolato y rituximab; enfermedad renal crónica en sustitución renal e hipertensión arterial sistémica. Inició padecimiento con pico febril, dolor torácico, hemoptisis, tos expectorante, sibilancias, se realizó detección para SARS-CoV-2 siendo negativa; instaurando antibiótico empírico con levofloxacino, posteriormente por continuar con datos de respuesta inflamatoria sistémica y falla a tratamiento antibiótico previo se escaló esquema a trimetoprima/sulfametoxazol y linezolid, valorando alergias referidas por paciente a vancomicina, cefuroxima e imipenem.

Se realizaron paraclínicos biometría hemática eritrocitos 3.600.000 g/dL, hemoglobina 10 g/dL, hematocrito 30%, volumen corpuscular medio (VCM) 82 fL, hemoglobina corpuscular media (HCM) 27 pg, leucocitos 8,6 k/uL, neutrófilos 7,7 k/uL, linfocitos 0,6 k/uL, creatinina 6,5 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre (BUN) 40 mg/dL, urea 85,6 mg/dL, deshidrogenasa láctica (DHL) sérica 188 UI/L, proteínas totales séricas 4,4 g/dL; se realizó tomografía de tórax simple y senos paranasales encontrando sinusitis etmoidal, maxilar bilateral, esfenoidal derecha aguda, desviación septal hacia la izquierda, hipoplasia de senos frontales, derrame pleural izquierdo severo, neumotórax a tensión (fig. 1A-B), por tal motivo se colocó sonda endopleural drenando líquido pleural 700 mL con muestras para citoquímica compatible con derrame pleural tipo exudativo por DHL 13.933 UI/L, proteínas totales 2,70 g/dL, glucosa 3 mg/dL, se envió muestra para determinar adenosina desaminasa (ADA) ante sospecha de tuberculosis pleural por DHL elevada, glucosa baja, reportándose positiva a razón de 65,05 U/L, se realizó tinción bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR) y PCR para *M. tuberculosis* en líquido pleural siendo negativos, se obtuvieron resultados de hemocultivos aislándose *S. haemolyticus* con sensibilidad reportada al esquema empírico llevándolo hasta 28 días, se solicitó tomografía de tórax de control encontrándose imagen de cavitación y consolidaciones compatibles con granu-

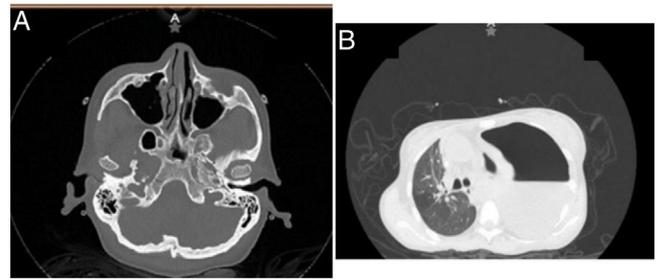


Figura 1. A) Tomografía computarizada muestra sinusitis etmoidal, maxilar bilateral y esfenoidal derecha aguda, desviación septal hacia la izquierda, hipoplasia de senos frontales. B) Derrame pleural izquierdo severo, neumotórax a tensión, sin evidencia de lesiones nodulares.

lomatososis con poliangítis. Aún con esquema antibiótico dirigido, persistió fiebre, detectándose soplo aórtico, solicitando ecocardiograma encontrando vegetación aórtica, valorada por infectología autorizando antifímicos en fase intensiva logrando mejoría clínica tras iniciar tratamiento antituberculoso y terapia antimicrobiana dirigida.

Discusión

Las manifestaciones clínicas de granulomatosis con poliangítis son a nivel ocular, en vías aéreas superiores y en menor medida inferiores, además de afección cardiovascular y renal, sin dejar de lado las complicaciones asociadas no solo a la propia historia natural de la enfermedad, si no a la terapia inmunosupresora de base⁸.

Entre las posibles complicaciones asociadas se encuentran las infecciones oportunistas como la tuberculosis, que es la principal causa de muerte infecciosa en el mundo, afectando en mayor manera a personas con desventaja económica, por ejemplo, a los habitantes de países en vías de desarrollo, así como aquellos con algún grado de inmunosupresión. En pacientes infectados por *M. tuberculosis*, la afección extrapulmonar representa 25%, siendo la pleura el segundo sitio principal después de ganglios linfáticos, estableciéndose una incidencia para la afectación pleural de 3 a 5% en zonas no endémicas y hasta 30% en zonas endémicas. El diagnóstico de derrame pleural se establece con estudios de imagen, mientras que la etiología con el análisis directo del líquido pleural. La radiografía y la tomografía de tórax son los estudios de imagen predilectos para el diagnóstico de derrame pleural, encontrándose hallazgos en alrededor de 20 a 50% de los pacientes y 86%, respectivamente. Los derrames originados por tuberculosis tienden a ser color pajizo, con DHL elevada en 75% de los casos, las altas concentraciones de proteínas están en 55 a 75% de los casos, además de niveles de glucosa bajos y pH alrededor de 7,3, al análisis citológico predominan los neutrófilos conforme progresa el derrame con una proporción estimada de 3:1 respecto a neutrófilos⁹.

La identificación de micobacterias en líquido pleural es la manera convencional de establecer el diagnóstico, la forma inicial es la tinción ácido alcohol-resistente como Ziehl-Nielsen, sin embargo, su rendimiento es bajo con 10% de casos detectados, aumentando hasta 20% en pacientes con VIH o empiema, ya que presentan mayor carga de bacilos⁹.

El estándar de oro diagnóstico se basa en cultivo de líquido pleural (aunque algunas literaturas señalan que también se puede considerar también a la biopsia pleural) en búsqueda de *M. tuberculosis* con especificidad diagnóstica de 100% con tasa positiva baja de 25 a 37%, esto con el medio Lowenstein-Jensen, mientras que los medios de cultivos líquidos como el sistema BACTEC presentan resultados positivos en 70% de los casos. Respecto al análisis de esputo o lavado bronco alveolar al tratarse de una bacteria locali-

zada en la pleura y no en el parénquima pulmonar el rendimiento del cultivo es mínimo rondando cifras de 0 a 30%⁹.

Las pruebas genéticas son pruebas rápidas (respecto a los cultivos) para detectar pequeñas cantidades de material genético de *M. tuberculosis*, el método más común es la PCR y presenta una sensibilidad general varía entre 28 y 81%, con especificidad entre 91 a 100%, esta baja sensibilidad respecto a otras pruebas diagnósticas se asocia a la baja cantidad de bacilos en líquido pleural, por lo que resultados negativos de PCR no descartarían el diagnóstico y la medición de productos de degradación asociados a su presencia representa una técnica más fiable, al menos, en este tipo de presentación de tuberculosis⁹.

La biopsia pleural un procedimiento invasivo con diversas complicaciones inherentes a su realización como enfisema subcutáneo, fiebre o sangrado, los hallazgos principales son los granulomas caseificantes e incluso la misma bacteria con una sensibilidad aproximada del 69 a 97%, siendo importante señalar que la sensibilidad aumenta si se combina con pruebas genéticas^{10,11}.

Un método diagnóstico cada vez más en uso es la ADA dada su alta sensibilidad de 92%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo (VPP) de 98% y valor predictivo negativo (VPN) de 98,9%, los puntos de corte pueden variar desde 40 a 45 U/L, incluso 60 U/L; teniendo en cuenta que los resultados se pueden ver afectados por el perfil del paciente y la prevalencia local de tuberculosis. En regiones endémicas valores de 40 U/L o más otorgan un alto VPP, mientras que en zonas de baja prevalencia como los países desarrollados valores iguales o menores de 30 U/L otorgan un alto VPN. Otra herramienta para considerar en lugares de alta prevalencia es la relación DHL/ADA, la cual, con valores menores de 15 orienta hacia derrame tuberculoso y disminuye la probabilidad de origen bacteriano con sensibilidad y especificidad de 89 y 84%, respectivamente, aunque no proporciona un valor diagnóstico superior a ADA^{7,10,11}.

La cuantificación de interferón gamma (IFN- γ) en líquido pleural proporciona una sensibilidad de 89% y una especificidad de 97% en el diagnóstico de derrames de origen tuberculoso, esto con valores superiores a 140 pg/mL y si se une a resultados elevados de ADA la sensibilidad se aproxima a 100%⁹.

Se deberá tomar en cuenta la posibilidad de realizar pruebas para detectar infección por tuberculosis latente, cuya finalidad es identificar pacientes candidatos a tratamiento farmacológico. La prueba de la tuberculina se realiza vía intradérmica y se evalúa entre 48 a 72 horas, con resultados positivos que van desde 5 a 15 mm de diámetro en la reacción cutánea (roncha) producida, esto, de acuerdo con las características del paciente como la inmunosupresión, ser portador de VIH, evidencia radiográfica, pertenecer a una zona endémica o exposición ocupacional, su sensibilidad ronda entre 71 a 82%, se pueden presentar falsos negativos en pacientes inmunosuprimidos (por infección de VIH o terapia farmacológica) o infección bacteriana reciente y falsos positivos en zonas de alta presencia de micobacterias y antecedente de aplicación de bacilo de Calmette y Guérin (BCG). Con el paso de los años y debido a las limitaciones crecientes de la prueba de tuberculina se ha utilizado cada vez más el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA), la cual representa un reflejo de la respuesta inmune celular, y podrían presentar mayor sensibilidad al momento de establecer el diagnóstico, sobre todo con el método Quantiferon (81 a 86%) y T-SPOT (90 a 95%), esto basado en que no se asocian a reacción cruzada con presencia de BCG u otras micobacterias como en el caso de tuberculina¹².

Por otro lado, la endocarditis representa una condición infecciosa a nivel valvular en el corazón, los factores de riesgo conocidos son el uso de drogas intravenosas, alteraciones congénitas estructurales y estado de inmunodeficiencia. Los datos clínicos que apoyan el diagnóstico son la presencia de nueva regurgitación, fiebre, fenómenos vasculares, inmunológicos o reumatológicos, así como datos

de gabinete considerados criterios mayores (de Duke) como hemocultivos positivos (presentes en 90% de los casos) y ecocardiografía (sensibilidad de 50 a 90% y especificidad de 90%) compatible con hallazgos típicos como vegetaciones, masas, o regurgitación; la *American Heart Association* (AHA) señala que el estándar de oro diagnóstico es la identificación de la vegetación, siendo lo más común con la ecocardiografía, ya que puede evaluar la anatomía valvular así como la estructura y función cardíaca, destacándose la modalidad transesofágica con sensibilidad de 90 a 100% respecto a la transtorácica con sensibilidad de 36 a 69%¹³.

En la paciente se encontraron diversos factores de riesgo para el desarrollo de múltiples procesos infecciosos, como lo son las propias enfermedades de base a las cuales es portadora como la granulomatosis con poliangitis, la enfermedad renal crónica, la estancia intrahospitalaria y las terapias que las comorbilidades antes descritas propiciaban el desarrollo de inmunosupresión (uso de glucocorticoides de forma prolongada y ser portadora de catéter para hemodiálisis), sin dejar de lado la clínica mencionada durante la descripción del caso clínico. En este cuadro se cursó con resultado de ADA 65,05 U/L reforzándose en gran medida el diagnóstico de tuberculosos pleural, ya que cumplió con el punto de corte establecido en este tipo de zonas, considerando también que actualmente en esta región de México la prevalencia de tuberculosis es superior a la media nacional, esto a pesar de un resultado negativo de PCR cuya sensibilidad no es superior a ADA, al igual que otros resultados negativos como las tinción con Ziehl Nielsen, tanto de esputo como de líquido pleural. Con la persistencia de la fiebre y la presencia de nuevo ruido cardíaco la sospecha de endocarditis era justificada la cual se evidenció con la reconocida prueba de oro, la ecocardiografía. Tras inicio de antifímicos y antibiótica terapia dirigida la paciente presentó mejoría clínica, continuando seguimiento por reumatología debido a granulomatosis con poliangitis por medio externo.

Conclusiones

Este caso representó un reto diagnóstico al ser una paciente con granulomatosis con poliangitis y mostrar en conjunto tuberculosis pleural y endocarditis, siendo una presentación concomitante inusual, ya que si bien las complicaciones renales e intrapulmonares (sobre todo de vías superiores) son esperadas, las extrapulmonares como el derrame pleural y más aún las cardíacas son poco frecuentes, pero no inexistentes como lo mostró este caso clínico que al momento de establecer los diagnósticos con las herramientas disponibles en la región se pudo obtener mejoría clínica y lograr el egreso hospitalario.

La naturaleza de estas patologías obliga al clínico a realizar un abordaje multifactorial evaluando desde el entorno la sintomatología, los comórbidos y su historia natural, así como el tratamiento y los potenciales efectos asociados a este, recalando que no se tratan enfermedades si no pacientes.

Financiación

Los autores declaran no contar con financiación por instituciones públicas o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- García-Luna A, Nez-Esquivel VH, López-Baca F, Mora-Constantino J. Granulomatosis con poliangitis. *Acta Med.* 2017;15:47–51. <http://dx.doi.org/10.35366/70734>.

2. Apoita-Sanz M, Blanco-Jauset P, Polis-Yanes C, Penin-Mosquera RM, Montserrat-Gomá G, Pozuelo-Arquimbau L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's Granulomatosis): Orofacial manifestation. Systematic review and case report. *Oral Health Prev Dent.* 2020;18:929–44, <http://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a45433>.
3. León-Ortiz AG, Guáman-Crespo JO, Sánchez-Zúñiga MJ, Carrillo-Esper R. Granulomatosis con poliangiitis, granulomatosis de Wegener. *Med Int Méx.* 2017 mayo;33:421–6.
4. Ladrón de Guevara D, Cerda F, Carreño MÁ, Piottante A, Bitar P. Actualización en el estudio de la Granulomatosis con poliangiitis (Granulomatosis de Wegener). *Rev chil radiol.* 2019;25:26–34, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082019000100026>.
5. Maya-Piña L, Barbosa-Cobos R, Lugo-Zamudio G, Cassaigne-Guasco ME, Nicolás-Mendoza R, Godínez-Baca LE. Acute myocardial infarction, as a rare manifestation in granulomatosis with polyangiitis. *Cir Cir.* 2020;88:112–5, <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.20001764>.
6. Robson J, Grayson P, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74:393–9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41986>.
7. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:124–37, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.031>.
8. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29:151–9, <http://dx.doi.org/10.1177/0394632015617063>.
9. Shaw J, Diacon A, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2019;24:962–71, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13673>.
10. Vorster M, Allwood B, Diacon A, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis.* 2015;7:981–91, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.18>.
11. Yan Z, Wen JX, Wang H, Jiang T-W, Huang J-H, Chen H, et al. Diagnostic accuracy of pleural fluid lactate dehydrogenase to adenosine desaminase ratio for tuberculous pleural effusion: an analysis of two cohorts. *BMC Pulm Med.* 2022;22:428, <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-02247-w>.
12. Lewinsohn D, Leonard M, LoBue P, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64:e1–33, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw694>.
13. Otto C, Nishimura R, Bonow R, Carabello Blase A, Erwin JP3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines Circulation. *AHA.* 2021;143:e72–227, <http://dx.doi.org/10.1161/cir.0000000000000923>.