

Síndrome de dificultad respiratoria aguda por *Mycobacterium tuberculosis* de rápido crecimiento en una mujer con virus linfotrópico T humano tipo I-II. Reporte de un caso

Acute respiratory distress syndrome due to rapidly growing *Mycobacterium tuberculosis* in a woman with human T-lymphotropic virus type I-II: a case report

Luis Adolfo Collazos-Torres¹, Juan David Cáceres-González², Alejandra Collazos-Torres³, Alexander Salinas-Cesar⁴

Resumen

La tuberculosis es una infección de distribución mundial con una alta morbimortalidad en países subdesarrollados. Presentamos el caso de una mujer de 55 años con cuadro de dos meses de adenomegalias cervicales, pérdida de peso y fiebre con posterior disnea de esfuerzo progresiva. Ingresó por urgencias en falla ventilatoria y hallazgos radiológicos compatibles con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) requiriendo ventilación mecánica invasiva. Se demostró infección por *M. tuberculosis* por PCR en tiempo real GeneXpert MTB/RIF Ultra y en cultivo de medio líquido de esputo, con crecimiento en tiempo menor a tres días. La biopsia de las adenomegalias confirmó linfoma de células T periférico asociado a infección por virus linfotrópico T humano tipo I-II, presentando una evolución tórpida a pesar del esquema quimioterapéutico.

Palabras clave: Tuberculosis pulmonar; síndrome de dificultad respiratoria; virus linfotrópico T tipo 1 humano; virus linfotrópico T tipo 2 humano; leucemia-linfoma de células T del adulto.

Abstract

Tuberculosis is a globally distributed infection with high morbidity and mortality in underdeveloped countries. We present the case of a 55-year-old woman with a 2-month history of cervical lymph nodes, weight loss, and fever with subsequent progressive exertional dyspnea. She was admitted to the emergency department with ventilatory failure and radiological findings compatible with acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring invasive mechanical ventilation. *M. tuberculosis* infection was proved by a real-time PCR GeneXpert MTB/RIF Ultra and in culture of sputum liquid medium, with growth in less than 3 days. The biopsy of the lymph nodes revealed peripheral T-cell lymphoma associated with

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia. ORCID 0000-0002-3798-8353

² Residente de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia. ORCID 0000-0002-1918-5872

³ Médica General, Universidad de Sucre, Médica asistencial Clínica Tolima, Colombia. ORCID 0009-0007-8310-1040

⁴ Especialista en Medicina Interna e Infectología, Servicio de Infectología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. ORCID 0009-0000-3606-1276

Autor de correspondencia:

Juan David Cáceres González
Correo electrónico:
caceres.juan@correounivalle.edu.co

Recibido: 5 de agosto de 2023

Aprobado: 17 de octubre de 2023

infection by human T-lymphotropic virus type I-II, presenting a torpid evolution despite the chemotherapy regimen.

Keywords: Pulmonary tuberculosis; respiratory distress syndrome; Human T-lymphotropic virus 1; Human T-lymphotropic virus 2, Leukemia-Lymphoma; Adult T-Cell

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa milenaria que constituye una de las principales causas de muerte en todo el mundo por un sólo agente infeccioso, únicamente superada por la reciente pandemia por SARS-Cov-2, incluso por encima del VIH/SIDA. Cerca del 25 % de la población mundial ha sido afligida por la tuberculosis. Es causada por microorganismos del complejo *M. tuberculosis*, transmitida principalmente a través de la inhalación de microgotas procedentes de una persona con la infección (1).

A nivel global la incidencia es de 127 casos por 100000 habitantes y se calcula que en 2020 enfermaron de tuberculosis 9.9 millones de personas, más de la mitad hombres (1). En Colombia para el año 2022 se notificaron 17341 casos y un aumento de 20.6 % de los casos con respecto a 2021. Con relación a la tasa de incidencia, en el año 2022 se presentó un incremento de 19.4 % con 31.6 casos por 100000 habitantes, comparado con la tasa de 2021 (2).

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los factores de riesgo más importantes. Se estima que el 12 % de los casos nuevos de TB activa y el 25 % de las muertes relacionadas con TB ocurren en este subgrupo de pacientes (1).

Presentación del caso

Mujer de 55 años que ingresó a urgencias en un hospital de alta complejidad por cuadro de dos

meses de aparición de masas en región cervical y supraclaviculares, que aumentaron progresivamente de tamaño y se tornaron dolorosas. En las últimas semanas se asociaron a pérdida de peso y disnea. Fueron descartados VIH, sífilis, hepatitis B y C. Los anticuerpos IgG para virus de Epstein-Barr y citomegalovirus fueron positivos con IgM negativos. Tenía leucocitosis con neutrofilia, hiperferritinemia, LDH y procalcitonina elevada. Sin alteración de la función renal ni trastorno electrolítico.

Durante su estancia hospitalaria presentó aumento progresivo de la disnea, insuficiencia respiratoria y hallazgos radiológicos compatibles con SDRA (Figura 1), requiriendo ventilación mecánica invasiva. En la unidad de cuidado intensivo (UCI) se documentó hipoxemia grave con fiebre, iniciándose empíricamente piperacilina/tazobactam y linezolid, logrando mejoría (Figura 2). Se descartó infección por SARS-CoV-2 y se documentó neumonía por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* y *Haemophilus influenzae* en panel respiratorio. Sin embargo, posterior a culminar manejo antibiótico presenta recaída del cuadro, con hipoxemia severa, opacidades bilaterales e inestabilidad hemodinámica. El ecocardiograma transtorácico fue normal. En búsqueda de otras etiologías se realizaron estudios en muestras de secreción orotraqueal con Ziehl-Neelsen que fue positivo para BAAR +++, PCR en tiempo real GeneXpert MTB/RIF Ultra y en cultivo de medio líquido de esputo *M. tuberculosis* con cultivo de secreción orotraqueal positivo a los dos días 13 horas de incubación. Por su estado crítico fue necesario iniciar manejo antituberculoso endovenoso de segunda línea con linezolid, meropenem, moxifloxacino y amikacina, los cuales se cambiaron a tetraconjugado una vez la paciente se estabilizó hemodinámicamente.

Se realizó biopsia de adenomegalias cervicales con reporte de leucemia/linfoma T del adulto asociado a HTLV 1 y 2 positivo. Se inició quimioterapia con protocolo LSG-15 y primer ciclo VCAP indicado por hematooncología.

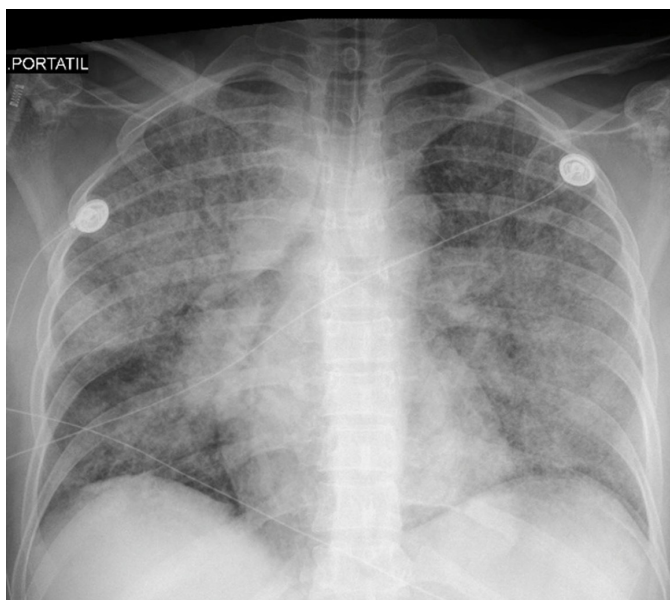


Figura 1. Radiografía de tórax posterior a intubación orotraqueal.

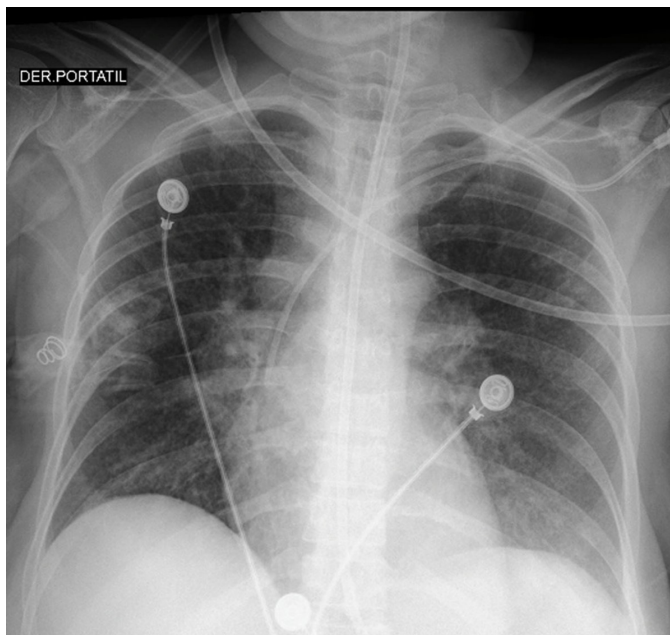


Figura 2. Radiografía de tórax al noveno día de intubación orotraqueal, luego de iniciado tratamiento antibiótico.

Durante su estancia en UCI presentó múltiples infecciones nosocomiales, entre ellas neumonía asociada al ventilador por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos que fue tratada con ceftazidima/avibactam y aztreonam. Sin embargo, dado la persistencia de picos febriles, el crecimiento extremadamente rápido en el medio de cultivo y persistencia de baciloscopias positivas, se sospechó resistencia a antituberculosos de primera línea. La PCR molecular con pruebas de sensibilidad GenoType MTBDR plus confirmó que la cepa era sensible a rifampicina e isoniazida. Dada la virulencia del microorganismo se realizó secuenciación genética la cual fue compatible con *M. tuberculosis* linaje Harleem T1;H1. Pese al manejo médico multidisciplinario, tuvo una evolución tórpida y finalmente fallece.

Discusión

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa cuyas manifestaciones se dividen en pulmonares y extrapulmonares. Entre las manifestaciones pulmonares están descritas la primoinfección, que ocurre por lo general en niños y pacientes inmunosuprimidos como manifestaciones agudas. En un alto porcentaje de pacientes, predominantemente inmunocompetentes, la infección entra en una fase inactiva por años, conocida como TB latente, pudiendo reactivarse por desencadenantes propios del huésped o externos, denominándose TB posprimaria. La TB posprimaria clásicamente se ha descrito como una TB secundaria a una reactivación, sin embargo, actualmente se prefiere el término tuberculosis del adulto ya que se ha encontrado que un gran porcentaje de casos de esta forma es por una infección reciente (primoinfección) y no por reactivación de una TB latente o previa (3).

La mayoría de las manifestaciones pulmonares ocurren de manera subaguda. En algunos casos, el compromiso pulmonar se caracteriza por ser de inicio súbito y grave, debutando con insuficiencia respiratoria aguda, cuadro conocido como SDRA (4), caracterizado por inflamación pulmonar difusa y edema que conduce a insuficiencia respiratoria aguda de origen no cardiogénico. Tiene causas infecciosas y no infecciosas, que lesionan el pulmón directamente debido a la inflamación local, o indirectamente a

través de mediadores inflamatorios sistémicos como ocurre en la sepsis. Las causas no infecciosas más frecuentes son la pancreatitis, la broncoaspiración y el trauma grave con choque (5). Su sello distintivo es la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con infiltrados bilaterales en las imágenes de tórax, que no se explica completamente por falla cardíaca o sobrecarga de líquidos. En el contexto de la infección por TB se asocia más frecuentemente a la TB miliar (6).

La TB miliar ocurre como producto de la diseminación linfohematógena de *M. tuberculosis*, que puede llegar a ser letal y se sustenta en el deterioro de la inmunidad celular (7). Corresponde apenas a menos del 2 % de los casos de TB y aproximadamente al 8 % del total de casos de TB extrapulmonar en pacientes inmunocompetentes, siendo mucho más frecuente en aquellos con una inmunosupresión subyacente (4). La TB miliar se produce debido al daño endotelial e inflamación inducidas por la liberación de *M. tuberculosis* o sus productos en la circulación pulmonar y, aunque suele ser una manifestación inicial, puede ocurrir en cualquier momento en el contexto de una falla orgánica múltiple, alcanzando una tasa de mortalidad entre el 58 y 88 % (7). Un estudio retrospectivo realizado en la India entre 1990 y 2010, en el que analizaron 196 autopsias de pacientes con TB diseminada, mostró que sólo el 5 % de los pacientes cumplía criterios clínicos para SDRA, de los cuales el 60 % mostraba evidencia histológica de daño alveolar difuso. Estos hallazgos plantean el daño alveolar difuso, aunque infrecuente, como la característica histopatológica que predomina en la TB diseminada con SDRA (8).

La información al respecto es escasa, la gran mayoría corresponde a reportes de caso en los que coexisten SDRA y síndrome hemofagocítico como complicaciones de TB miliar (4). Los pacientes suelen presentar disnea súbita precedida de fiebre, pérdida de peso o tos. Radiográficamente se pueden observar opacidades intersticiales bilaterales con nódulos miliares subyacentes, cavernas o consolidación del lóbulo superior (7). El diagnóstico es desafiante en pacientes con una presentación clínica y radiológica atípica, especialmente en aquellos inmunocomprometidos como es el caso de nuestra paciente. Cuando el SDRA se presenta sin causa aparente, la TB miliar debe estar siempre entre las posibilidades diagnósticas al punto de

considerar la terapia antituberculosa empírica mientras se confirma o descarta la infección (8).

En este caso la radiografía de tórax no mostraba un patrón clásico de TB miliar, sin embargo, la literatura reporta que dicho patrón puede estar ausente hasta en el 50 % de los casos (7).

Para *M. tuberculosis* se han descrito tiempos de crecimiento en el medio de cultivo prolongados, con un promedio de detección de 28 días con los medios de cultivo sólidos (Lowestein Jensen) y crecimientos desde el día 10 de incubación a dos a tres semanas en los medios líquidos (9). Por lo anterior, resulta de especial interés la velocidad de detección del *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo de secreción orotraqueal de nuestra paciente (dos días y 13 horas), en el medio de cultivo suplementado BBL Middlebrook 7H9, que favorece el crecimiento no selectivo de micobacterias.

Se ha descrito en la literatura que la velocidad de crecimiento de *M. tuberculosis* depende de la carga micobacteriana, lográndose tiempos de detección más cortos en pacientes con tuberculosis diseminadas o en aquellas muestras en las que hay una alta concentración del microorganismo (9). Lo anterior podría explicar el tiempo corto de crecimiento de *M. tuberculosis* en el caso de nuestra paciente.

Con relación a la coinfección por HTLV-I, existe la preocupación de que el HTLV-I pueda causar más alteraciones inmunológicas de lo que se pensaba anteriormente. El HTLV-1 deteriora la respuesta inmunitaria innata, fundamental para prevenir y controlar la progresión por *M. tuberculosis* una vez tiene la enfermedad sintomática. El riesgo relativo estimado de infección por HTLV-I/II en pacientes con TB fue 3.25 veces mayor que en población general (10). Con relación a la mortalidad también tenían más desenlaces fatales por TB y más resultados de frotis de esputo con alta carga bacilífera (10).

Como conclusión, la coinfección TB con HTLV I y II en el contexto de una neoplasia hematolinfóide supone un escenario clínico catastrófico, con un pronóstico sombrío al producir exacerbación de la tuberculosis, aumentando drásticamente la probabilidad de muerte al tener una presentación inusual como el SDRA.

Referencias

1. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Ed. Vol. 2 Elsevier; 2019. pp. 2985-3021
2. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal 11 del 12 al 18 de marzo de 2023. Comportamiento de la vigilancia de tuberculosis, Colombia; 2023. pp. 1-31.
3. Raviglione MC. Tuberculosis. In: Fauci A, Hauser S, Jameson JL, Kasper D, Longo D and Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 21th Ed. Vol. 1 New York: McGraw-Hill Education; 2018. pp. 1236 - 1258.
4. Rosales-Castillo A, López-Ruz MA. Tuberculosis miliar complicada con síndrome de distrés respiratorio y linfocitosis hemofagocítica en un paciente inmunocompetente. *Medicina Clínica*. 2021;157(9):454-5. doi: 10.1016/j.medcli.2020.09.007
5. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *The Lancet*. 2022;400 (10358):1145-56. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
6. Chaudhry D, Tyagi D. Tuberculosis in Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021;25(S2):S150-4. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23872
7. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16076. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>
8. Sharma S, Nahar U, Das A, Radotra B, Joshi K, Varma S, et al. Acute respiratory distress syndrome in disseminated tuberculosis: an uncommon association. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):271-5. doi: 10.5588/ijtld.15.0357
9. Parish T, Kumar A. *Mycobacteria Protocols. Culturing Mycobacteria*. In: Walker, JM. *Methods in Molecular Biology*. 4th Ed. New York: Springer US; 2021. pp 1-58.
10. Keikha M, Karbalaei M. Overview on coinfection of HTLV-1 and tuberculosis: Mini-review. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021;23:100224. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100224