

Tuberculosis Miliar Fatal

(No Diagnosticada en vida)

Adolfo G. Egnarello Monge, F.A.C.P.*

INTRODUCCION

La incidencia de tuberculosis miliar en adultos parece estar aumentando en los últimos 20 años¹⁻²⁰⁻¹¹, y sus cambiantes manifestaciones son responsables de la creciente dificultad para el diagnóstico temprano por parte del clínico¹⁻². Hemos notado con preocupación cómo frecuentemente esta patología es diagnosticada solamente en estudio post-mortem en nuestro medio, situación que amerita un estudio detallado de nuestro propio material, para determinar las causas de diagnósticos clínicos errados, y para formular recomendaciones que mejoren su detección temprana. Este planteamiento es de fundamental importancia ya que la mortalidad y morbilidad de la tuberculosis miliar está en relación directa con el momento en que la terapia anti-tuberculosa sea iniciada. Para tal fin, hemos recolectado y estudiado 18 casos de tuberculosis miliar comprobada en autopsia, en los cuales el diagnóstico no fue hecho en vida, y que no recibieron tratamiento específico antituberculoso.

MATERIALES Y METODOS

Se incluyeron en el estudio solamente casos en que el diagnóstico de tuberculosis miliar no fue hecho en vida, y en los cuales el estudio post-mortem mostró diseminación difusa pulmonar y/o extrapulmonar de lesiones miliares granulomatosas en las cuales, *Mycobacterium tuberculosis* fue demostrado por frotis, cultivos o tinciones especiales tisulares. Dieciocho casos llenaron estos requisitos en una revisión de cartulinas en un período comprendido entre 1970 y 1976. Los casos de tuberculosis miliar que llegaron a autopsia pero que fueron diagnosticados en vida fueron excluidos del estudio. Se efectuó un cuidadoso análisis de los

expedientes de estos 18 pacientes especialmente en lo referente a la historia clínica, métodos de diagnóstico empleado, enfoque diagnóstico y manejo clínico, evolución intrahospitalaria y hallazgos de autopsia.

RESULTADOS

A. Características clínicas

1. Edad, sexo, y procedencia

Tanto hombres como mujeres estuvieron afectados, en una proporción de 1:1. El grupo de edad más afectado fueron pacientes mayores de 40 años (12/18). San José fue la provincia con mayor número de pacientes aunque otros casos provenientes de áreas muy diversas del territorio nacional son fiel reflejo de la distribución generalizada de la tuberculosis en Costa Rica.

2. Factores predisponentes (Cuadro I)

Dieciséis condiciones crónicas debilitantes de fondo fueron factor determinante en la evolución de estos casos. Algunos pacientes tuvieron más de una patología de fondo especialmente problemas neoplásicos y metabólicos crónicos.

3. Síntomas

La duración de los síntomas previo al ingreso al hospital fue usualmente de menos de 15 días, pero presentaciones larvadas de varios meses de evolución se vieron también (5/16 pacientes). Pérdida de peso, fiebre y tos seca fueron los síntomas más notorios en 7/16 pacientes. Espujo hemoptoico ocurrió sólo en 1 paciente. En algunas ocasiones los síntomas fueron dominados por el empeoramiento o descompensación de su patología metabólica de fondo como diabetes mellitus, insuficiencia re-

* Asistente en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital San Rafael, Alajuela.

o cirrosis hepática.

CUADRO I
Enfermedad de fondo

Enfermedad	No. de pacientes
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3
Insuficiencia renal crónica	3
Diabetes mellitus	3
Carcinoma broncogénico	2
Linfoma histiocítico	1
Cirrosis hepática	1
Leucemia mielocítica crónica	1
Insuficiencia cardíaca	1

4. *Tuberculosis previa*

Un paciente tuvo una fístula crónica vertebral dorsal por enfermedad de Potts antigua, y tomó isoniácida profiláctica en forma intermitente. Otra paciente de 26 años refirió historia de tuberculosis pulmonar tratada a los nueve años de edad.

5. *Hallazgos físicos*

El signo más característico fue el ataque al estado general con gran pérdida de peso y caquexia en 12/16 casos. Hallazgos pulmonares fueron poco frecuentes. En 3 pacientes los hallazgos estuvieron dominados por un cuadro neurológico. En 1 paciente, los hallazgos fueron los de una cirrosis hepática descompensada con síndrome febril. No se reportaron tubérculos coroides en el fondo de ojo, aunque éstos no fueron buscados intencionalmente previa dilatación pupilar.

B. *Procedimientos diagnósticos*

1. *Tuberculina:*

La prueba de la tuberculina se efectuó desafortunadamente en solo 2 pacientes, siendo negativa en ambos.

2. *Radiología de tórax (Cuadro II)*

Catorce pacientes tuvieron alguna anormalidad en la placa de tórax, pero sólo en 3 casos se sugirió el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. Diagnósticos errados como congestión venocapilar, pneumonitis urémica, metástasis pulmonares, y fibrosis intersticial fueron comunes.

CUADRO II

<i>Radiología de tórax</i>	
Reporte oficial	No. de pacientes
Opacidad de pulmón izquierdo y cambios post-toracotomía	1
Pequeños derrames bilaterales	1
Derrame pericárdico	1
Paquipleuritis y pneumonitis basal	1
Densidad difusa bilateral sugerente de pneumonitis urémica	1
Moteado difuso en ambos campos pulmonares por congestión venocapilar crónica	1
Pneumonía derecha con probable derrame pleural derecho	1
Opacificación de vértice derecho	1
Broncopneumonía	1
Infiltrados fibronodulares bilaterales	1
Punteado parenquimatoso bilateral compatible con tuberculosis miliar	1
Lesiones bilaterales pulmonares compatibles con metástasis, tuberculosis, o broncopneumonía	1
Fibrosis intersticial con bronquiectasis bibasales	1
Infiltrado de lóbulo superior derecho	1
Radiología no efectuada	3

3. *Estudios bacteriológicos*

Aunque practicados en una minoría de pacientes, los estudios por B.K. en esputo, jugo gástrico, orina, líquido pleural, líquido peritoneal, y líquido cefalorraquídeo fueron uniformemente negativos. Solo 1 paciente tuvo frotis positivo por bacilos ácido-alcohol resistentes, pero falleció antes que el reporte llegase a conocimiento del médico tratante.

4. Hematología

Anemia con hematocrito menor de 35% estuvo presente en 10/18 casos. A pesar de que usualmente el leucograma mostró un conteo total normal, sí hubo desviación izquierda franca.

5. Otros

Exudado linfocitario pleural en 1 paciente, y líquido cefalorraquídeo con pleocitosis linfocitaria e hiperproteíorraquia estuvieron presentes en 2 pacientes. En 1 paciente, el electroencefalograma mostró focalización, y la arteriografía carotídea mostró imagen de masa inflamatoria.

C. Variedades de tuberculosis miliar de acuerdo a hallazgos de autopsia

1. Tuberculosis miliar pulmonar:

Catorce pacientes tuvieron infiltración tuberculosa miliar con nódulos pequeños de menos de 1 mm, pero que en ocasiones fueron descritos hasta de 3 mm. Otros 4 pacientes tuvieron diferente forma de tuberculosis pulmonar y/o diseminación miliar presente en otras visceras.

CUADRO III
Hallazgos de Autopsia

Tipo de patología	Organo	No. de pacientes
Infiltración miliar	pulmones	14
	hígado	13
	ganglios	11
	bazo	10
	médula ósea	4
	Riñón	4
	meninges	3
	intestino	3
	suprarrenales	3
	páncreas	2
	encéfalo	2
	peritoneo	1
	tiroides	1
	próstata	1
	vesículas seminales	1
Tuberculosis pulmonar cavitada		3
úlceras intestinales tuberculosas		3
pleuritis crónica adhesiva		3
broncopneumonía tuberculosa		2
tuberculosis pulmonar fibrocaseosa		2
empiema pleural		1
tuberculosis de columna dorsal (Potts)		1

2. Tuberculosis ganglionar:

En 11/18 pacientes se encontró infiltración miliar de ganglios pulmonares, mediastinales y abdominales.

3. Meningitis tuberculosa:

Dos pacientes tuvieron meningitis como parte de su cuadro sistémico de tuberculosis miliar, y 1 paciente catalogado como secuelas de meningitis tuberculosa murió con tuberculosis miliar sistémica. Este último paciente mostró un líquido cefalorraquídeo completamente normal poco antes de su muerte, pero en autopsia las meninges tenían infiltración tuberculosa activa.

4. Otros órganos internos:

Después de pulmón, los órganos más frecuentemente infiltrados con tuberculosis miliar fueron hígado en 13/18 casos, y bazo en 10/18 casos. Clínicamente, este fenómeno no se manifestó como hepatomegalia o esplenomegalia. Otros órganos infiltrados con menor frecuencia fueron: riñón, páncreas, vesículas seminales, tiroides y suprarrenales. Un paciente tuvo peritonitis tuberculosa, y 2 pacientes

mostraron tubérculos en médula ósea.

D. Otras formas de tuberculosis pulmonar asociadas

Tres pacientes tuvieron tuberculosis pulmonar cavitada con diseminación miliar a múltiples órganos internos incluyendo parénquima pulmonar. Dos pacientes presentaron broncopneumonía tuberculosa asociada, y en otros 2 pacientes se encontró tuberculosis fibrocaseosa.

E. Diagnósticos de ingreso errados

Como puede observarse en el cuadro IV, solamente en 1 paciente se sospechó el diagnóstico de tuberculosis miliar, al momento del ingreso al hospital. La mayoría de los diagnósticos fueron de descompensación de problemas metabólicos, sospecha cuadros neurológicos, y problemas pulmonares infecciosos no tuberculosos.

CUADRO IV
Diagnósticos de ingreso

Diagnóstico	No. de pacientes
Neumonía/bronconeumonía	2
Síndrome urémico	2
Carcinoma gástrico/esofágico	2
Fibrosis pulmonar, T.B.?, micosis?	1
Insuficiencia cardíaca, nefropatía	1
Diabetes mellitus, insuficiencia renal	1
Nódulo pulmonar	1
Linfoma reticular con derrame pleural	1
Cor pulmonale, bronconeumonía	1
Enterocolitis, caquexia	1
Cirrosis hepática descompensada	1
Estado comatoso, probable accidente vascular cerebral	1
Meningoencefalitis	1
Leucemia Mielocítica terminal, Shock	1
Secuelas de meningitis tuberculosa, hidrocefalia secundaria	1

F. Evolución intrahospitalaria y forma de muerte

Aunque la mayoría de los pacientes fallecieron en menos de 1 semana, 4 pacientes sobrevivieron en el hospital por más de 20 días sin diagnóstico ni tratamiento adecuados. La evolución intrahospitalaria estuvo caracterizada por fiebre, deterioro progresivo del estado general y compromiso respiratorio. La mayoría de los pacientes fallaron en insuficiencia respiratoria progresiva.

DISCUSION

Tuberculosis miliar es una enfermedad infecciosa producida por diseminación del bacilo tuberculoso, vía torrente sanguíneo a varios órganos internos, y manifestada por la aparición de pequeños nódulos visibles macroscópicamente y/o granulomas múltiples detectados microscópicamente en dichos órganos. La palabra miliar viene del latín miliarius que significa del tamaño de una semilla de mijo. Una semilla de mijo tiene un diámetro de menos de 2 mm. Por definición entonces, tuberculosis miliar debe tener un infiltrado difuso micronodular miliar visible en la radiografía de tórax, o un patrón miliar de tubérculos visualizados en múltiples

órganos al momento del examen quirúrgico o post-mortem. La bacteriología, histología, y/o respuesta dramática a la terapia antifúngica confirman el cuadro clínico y mórbido-anatomopatológico. Tuberculosis miliar no diagnosticada en vida existe como un problema serio en Costa Rica. Nuestra serie de 18 casos colectados sobre un período de 7 años en un hospital general, así lo atestigua. Esta entidad se asemeja a la tuberculosis miliar críptica descrita por los ingleses como una entidad que no tiene las características clínicas y radiológicas clásicas de tuberculosis miliar, y que es diagnosticada frecuentemente al momento de la autopsia¹⁻². Asimismo, es confundida en vida con otras entidades como procesos linfomatosos o carcinomatosos¹⁻³. El diagnóstico puede ser tan solapado que aún en autopsia, sólo el examen histológico revele el diagnóstico. El grupo de edad más afectado en nuestra serie fueron pacientes mayores de 40 años, lo cual está de acuerdo con lo que sucede en otras latitudes³, y enfatiza el concepto que la tuberculosis miliar ha dejado de ser una enfermedad de la niñez y se ha movido con aumentada frecuencia a este grupo de adultos viejos en donde adquiere características especiales. Condiciones crónicas de fondo fueron factor determinante en la génesis y características solapadas del cuadro nosológico, en especial patología metabólica y problemas neoplásicos. Un alto índice de sospecha se requiere para el diagnóstico temprano de la enfermedad ya que los síntomas son inespecíficos o correspondientes a descompensación de su patología metabólica de fondo. Asimismo, estados caquéticos, pérdida de peso no explicada, fiebre de origen oscuro y estados que clínicamente semejen neoplasia avanzada deben alertar al clínico hacia el diagnóstico de tuberculosis miliar oculta. Insuficiencia respiratoria^{1,3} asociada a broncopneumonía difusa que se interpreta y trata como broncopneumonía bacteriana es otra presentación de la enfermedad.

Teniendo en mente la posibilidad del diagnóstico, debe hacerse una búsqueda cuidadosa de tubérculos coroides en el fondo de ojo. Dichos tubérculos son muy específicos y pueden encontrarse en 30-60% de los casos cuando se efectúa dilatación pupilar previa⁴⁻⁵⁻⁶. El gran ataque al estado general es quizás el hallazgo físico más impresionante. La historia previa de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar es una valiosa ayuda diagnóstica como se desprende del

análisis retrospectivo de 2 casos nuestros. La tuberculina en otras latitudes es un procedimiento útil diagnóstico ya que es positiva en 80% de los casos. En nuestra serie fue negativa en 2 casos y no se efectuó en el resto de los pacientes. Caquexia y enfermedades crónicas de fondo son responsables frecuentemente de alergia a la tuberculina. La ausencia de un patrón miliar en la radiología de tórax de ninguna manera excluye el diagnóstico de tuberculosis miliar como lo demuestra nuestro estudio, y como ha sido documentado en la literatura¹⁻³. La confusión diagnóstica radiológica con otra patología pulmonar como fibrosis pulmonar intersticial, congestión venocapilar, metástasis pulmonares, pneumonitis urémica y otros, es de singular importancia ya que resalta lo peligroso de un diagnóstico radiológico equivocado, y el impacto que estos diagnósticos oficiales tienen sobre el manejo ulterior errado de estos pacientes. La radiología de tórax repetida 1-4 semanas después puede sugerir el diagnóstico cuando la placa inicial es negativa⁷, ya que los tubérculos miliares no son visibles en la radiología de tórax hasta que han transcurrido 2-3 semanas después de la diseminación hematológica. Posteriormente se hacen visibles como múltiples pequeños nódulos distribuidos en toda la extensión de ambos pulmones. Los nódulos son en general de menos de 2 mm de diámetro y regulares en tamaño aunque pueden ser más grandes en los lóbulos superiores. El examen cuidadoso de la placa de tórax penetrada, especialmente de las áreas intercostales contra una luz brillante es también útil en la detección radiológica temprana de los nódulos miliares.

Los estudios bacteriológicos para el diagnóstico clásico de tuberculosis tales como examen de esputo, jugo gástrico y otros, fueron negativos en nuestros casos de tuberculosis miliar oculta. Otros investigadores han encontrado una positividad de 66% o menos, cuando se revisa tuberculosis miliar en general^{1,9}. Aunque varios cuadros abigarrados hematológicos se han descrito en asocio a tuberculosis miliar⁸⁻¹⁴⁻¹⁵, nuestros pacientes manifestaron solamente anemia moderada en 10/18 casos. Meningitis o meningoencefalitis tuberculosa puede ser el modo de presentación de la tuberculosis miliar oculta como en 2 de nuestros casos, o por el contrario, puede estar presente a pesar de la ausencia de síntomas y signos meníngeos. Por ser el hígado y pulmón los órganos más

frecuentemente infiltrados, la biopsia de hígado debe ser hecha tempranamente cuando el diagnóstico de tuberculosis miliar sea sospechado fuertemente. El examen histológico de la biopsia hepática mostrará la presencia de granulomas en 80-90% de los casos. Es sin embargo importante recordar que granulomas hepáticos no caseosos son inespecíficos desde el punto de vista diagnóstico, pudiendo encontrarse en 25% de pacientes con tuberculosis pulmonar no miliar^{1,2}, y en otros procesos variados como sarcoidosis, sífilis, brucelosis, histoplasmosis, beriliosis, enfermedad de Hodgkin, eritema nodoso, etc. Aún más, sólo en 25-38% de pacientes con tuberculosis miliar se encontrará la presencia de necrosis caseosa en material de biopsia hepática. Es asimismo infrecuente encontrar trastornos bioquímicos marcados de función hepática, o manifestaciones de insuficiencia hepática, a pesar de la alta frecuencia de infiltración miliar hepática.

La biopsia de pulmón por broncoscopia fiberoptica^{1,6} debe de efectuarse cuando otros estudios sean negativos y la radiología de tórax muestre infiltración miliar. Este abordaje diagnóstico es importante porque una infinidad de patología pulmonar puede presentar infiltrado difuso reticulonodular tales como: 1) enfermedades malignas (carcinoma bronquio-alveolar, leucemias, linfomas); 2) enfermedades infecciosas como histoplasmosis, criptococosis, infecciones mixtas; 3) enfermedades pulmonares inhalatorias incluyendo enfermedades por antígenos inorgánicos (pneumoconiosis) y enfermedades por antígenos orgánicos (actinomicetes termofílicos); 4) enfermedades inmunológicas como artritis reumatoidea, esclerosis sistémica progresiva, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogrens; 5) enfermedades idiopáticas como sarcoidosis, granuloma eosinofílico, amiloidosis, y el grupo de pneumonitis intersticiales (pneumonitis intersticial usual, pneumonitis intersticial descamativa y pneumonitis intersticial linfocítica); 6) drogas como busulfán, belomicina, citoxán, metotrexate, hidantoínas, tiazidas, nitrofurantoína; 7) enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar venooclusiva y edema pulmonar crónico asociado a estenosis mitral.

Ocasionalmente, la tuberculosis miliar se asocia a lesiones cutáneas^{1,7} y lesiones orales^{1,8}, de las cuales debe de efectuarse estudio bacteriológico e histológico. Finalmente, si no hay evidencia bacteriológica para sostener el

diagnóstico de tuberculosis miliar, pero hay suficiente evidencia clínica para hacerla altamente probable, entonces una prueba terapéutica con drogas antituberculosas se recomienda enfáticamente⁸⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹. La importancia de este concepto queda demostrada en estos 18 pacientes nuestros que murieron por una enfermedad tratable y que desafortunadamente no recibieron terapia específica.

RESUMEN

Se estudian 18 casos de tuberculosis miliar fatal no diagnosticados en vida, que fueron estudiados en el Hospital México. La enfermedad se presentó predominantemente en pacientes mayores de 40 años y los síntomas más frecuentes fueron: pérdida de peso acentuada, fiebre persistente y tos seca, de 1-8 meses de duración. Frecuentemente la enfermedad se manifestó simulando cuadros primarios gastrointestinales, neurológicos y neoplásicos avanzados. La caquexia fue el hallazgo físico más sobresaliente en 12/16 casos. El estudio radiográfico de tórax mostró anomalías en 14/15 pacientes, pero sólo en 3 casos los hallazgos radiológicos fueron sugerentes de tuberculosis miliar. En algunas ocasiones, la interpretación radiológica oficial sugirió otro tipo de patología tal como fibrosis intersticial, metástasis pulmonares, neumonitis urémica y congestión venocapilar. Los estudios por B.K. en esputo, jugo gástrico y otros sitios fueron negativos. Ningún paciente recibió tratamiento antituberculoso a pesar que en 2 casos se sospechó el diagnóstico en vida. La forma de muerte usual fue en insuficiencia respiratoria. Los órganos más afectados en autopsia fueron pulmones, hígado y bazo, mostrando infiltración miliar en 79%, 72% y 61% de los casos respectivamente. La tuberculosis miliar en nuestro medio debe de sospecharse en todo paciente con fiebre prolongada, estados caquécicos, pérdida de peso no explicada, sospecha de neoplasia oculta, cuadros metabólicos descompensados asociados a fiebre, y patología pulmonar asociada a patrones radiológicos intersticiales, miliares y difusos. Debe efectuarse una biopsia hepática tempranamente, ya que el estudio histológico de hígado mostrará granulomas en el 80-90% de los casos. La terapia antituberculosa debe iniciarse también tempranamente sin esperar la demostración del bacilo tuberculoso, ya que los estudios bacteriológicos

son frecuentemente negativos en vida, y el tratamiento iniciado tempranamente reduce la mortalidad en forma dramática. La terapia de prueba iniciada tempranamente reduce la mortalidad de 100% a 15%. La respuesta al tratamiento antituberculoso puede observarse en término de 7-10 días, aunque la falta de una rápida defervescencia del estado febril no indica necesariamente que la terapia ha fallado. Una mejoría en el estado general con aumento del apetito son también síntomas claros de respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Berte, S.J.: Characteristics and treatment of miliary tuberculosis. United States Armed Forces Medical Journal 7:839, 1956.
2. Berger, H.W., and Samartin, T.: Miliary tuberculosis: diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram. Chest 58:586, 1970.
3. Biehl, J.P.: Miliary tuberculosis. A review of sixty-eight adult patients admitted to a municipal general hospital. Amer. Rev. Resp. Dis., 77:605, 1958.
4. Bottiger, L.E., Nordenstam, L.E., Wester, P.O.: Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin. Lancet., 1:19, 1962.
5. Bowry, S., Chan, C.H., Weiss, H., Katz, S., Zimmerman, H.J.: Hepatic involvement in pulmonary tuberculosis. Histologic and functional characteristics. Amer. Rev. Resp. Dis. 101:941, 1970.
6. Editorial: Miliary tuberculosis: A changing pattern. Lancet 1:985, 1970.
7. Homan W., et al.: Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory failure: treatment by membrane oxygenator and ventricle pump. Chest 67(3) 366-9, May 75.
8. Illingsworth, R.S. and Wright, J.: Tubercles of the choroid. Brit. Med. J., 2:365, 1948.
9. Kennedy C. et al.: Miliary tuberculosis

- presenting with skin lesions. *Br. Med. J.* 3(5979): 356, 1975.
10. Leading article: Miliary tuberculosis in the elderly. *Brit. Med. J.* 2:265, 1969.
 11. Lorber, J.: The long-term prognosis of generalized miliary tuberculosis in children. *Lancet* 2:1447, 1966.
 12. Massaro, D., Katz, S. and Sachs, M.: Choroidal tubercles. A clue to hematogenous tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 60:231, 1964.
 13. McAndrew PG, et al.: Miliary tuberculosis presenting with multifocal oral lesions. *Br. Med. J.* 1(6021):1320, 1976.
 14. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 american adults. *Medicine* 51:139-155, 1972.
 15. Myers, J.A.: Miliary tuberculosis in the elderly. *Brit. Med. J.* 1:565, 1970.
 16. Oswald, N.C.: Acute tuberculosis and granulocytic disorders. *Brit. Med. J.* 2:1489, 1963.
 17. Petersdorf, R.G. and Beeson, P.B.: Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine* 40:1, 1961.
 18. Proudfoot, A.T., Adhtar, A.J., Douglas, A.C. and Horne N.W.: Miliary tuberculosis in adults. *Brit. Med. J.* 2:273, 1969.
 19. Sahn, S.A., et al. Diagnosis of miliary tuberculosis by transbronchial lung biopsy. *Br. Med. J.* 2(5972): 667-8, 1975.
 20. Treip, C. and Meyers, D.: Fatal tuberculosis in a general hospital. *Lancet* 1:164, 1959.
-