

## Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso

### Uso do teste rápido molecular no diagnóstico da tuberculose pericárdica: relato de caso

### Use of the rapid molecular test in the diagnosis of pericardial tuberculosis: a case report

Recibido: 09/11/2016

Aprobado: 10/03/2016

Publicado: 01/05/2017

Andréia Moreira dos Santos Carmo<sup>1</sup>

Maria Cecilia Cergole Novella<sup>2</sup>

Paolo Jose Cesare Biselli<sup>3</sup>

Wagner Issao Hoshino<sup>4</sup>

Akemi Oshiro Guirelli<sup>5</sup>

Valéria dos Santos Candido<sup>6</sup>

Este estudio tiene como objetivo relatar el caso de un paciente con síntomas de somnolencia y confusión mental recibido en la guardia de un hospital universitario de São Paulo, presentando fiebre, pérdida de peso y diagnóstico de neumonía. En la tomografía computadorizada y en el eco doppler cardiograma fueron revelados atenuación de mediastino, derrame pleural y discreta opacidad centro lobular en ambos campos pulmonares y linfonodos mediastinos, hipocinesia difusa de ventrículo izquierdo con discreta disfunción sistólica, dilatación de atrio izquierdo y derrame pericárdico moderado. Presentó serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La baciloscopia del líquido pleural, pericárdico y esputo fue negativa: sin embargo, el test rápido molecular (TRM-TB) del líquido pericárdico fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis* sin resistencia a la rifampicina. El cultivo mostró crecimiento del *M. tuberculosis*. Se inició tratamiento antirretroviral y para la TB. El acceso al TRM-TB en casos de tuberculosis extra pulmonar es fundamental para el diagnóstico precoz, con impacto directo en el pronóstico de casos graves de pacientes co-infectados por el VIH/TB.

**Descriptor:** Pericarditis tuberculosa; Reacción en cadena de la polimerización en tiempo real; *Mycobacterium tuberculosis*.

Este estudo tem como objetivo relatar o caso de um paciente com sintomas de sonolência e confusão mental recebido no pronto atendimento de um hospital universitário de São Paulo, apresentando febre, perda de peso e diagnóstico de pneumonia. Na tomografia computadorizada e no ecodopplercardiograma foram revelados atenuação de mediastino, derrame pleural e discreta opacidade centrolobular em ambos os campos pulmonares e linfonodos mediastinais, hipocinesia difusa de ventrículo esquerdo com discreta disfunção sistólica, dilatação de átrio esquerdo e derrame pericárdico moderado. Apresentou sorologia positiva para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A baciloscopia do líquido pleural, pericárdico e escarro foi negativa; no entanto, o teste rápido molecular (TRM-TB) do líquido pericárdico foi positivo para *Mycobacterium tuberculosis* sem resistência à rifampicina. A cultura evidenciou crescimento do *M. tuberculosis*. Iniciou-se tratamento antirretroviral e para a TB. O acesso ao TRM-TB em casos de tuberculose extrapulmonar é fundamental para o diagnóstico precoce, com impacto direto no prognóstico de casos graves de pacientes co-infectados pelo HIV/TB.

**Descritores:** Pericardite tuberculosa; Reação em cadeia da polimerase em tempo real; *Mycobacterium tuberculosis*.

This study aims at reporting the case of a patient who presented with drowsiness and mental confusion, received in the emergency room of a university hospital in São Paulo. Symptoms included fever, weight-loss and pneumonia. Computerized tomography and ecocardiography found: attenuation of the mediastinum, pleural effusions, discrete centrilobular opaqueness in both lung lobes and mediastinum lymph nodes, left ventricle diffuse hypokinesia with a discrete systolic dysfunction, left atrium dilation and moderate pericardial effusion. The patient presented positive serology for the human immunodeficiency virus (HIV). Baciloscopies of pleural liquid, pericardial liquid and sputum were negative; the rapid molecular test (RMT-TB) of the pericardial liquid, however, was positive for *Mycobacterium tuberculosis*, with no rifampicin resistance. The culture evidenced the growth of *M. tuberculosis*. An anti-retroviral treatment for TB was started. The access to the RMT-TB in cases of extrapulmonary tuberculosis is paramount for an early diagnosis, with direct impact in the prognosis of serious cases of patients who are co-infected by HIV/TB.

**Descriptors:** Tuberculous pericarditis; Real-time polymerase chain reaction; *Mycobacterium tuberculosis*.

<sup>1</sup> Bióloga. Bachiller en Letras. Magister en Ciencias. Doctoranda en Ciencias en la Universidad Federal do ABC (UFABC). Investigadora Científica en el Núcleo de Ciencias Biomédicas del Centro de Laboratorio Regional VIII - Instituto Adolfo Lutz (LR VIII-IAL/SES/SP) - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-0602-4623 E-mail: amscarmo@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Biomédica. Especialista en Diagnóstico por Imagen. Magister en Microbiología. Doctora en Infectología. Biomédica del LR/VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0001-9671-825X E-mail: mcecilia@ial.sp.gov.br

<sup>3</sup> Médico. Especialista en Clínica General. Doctor en Medicina. Poes Doctor en Fisiología Respiratoria. Médico del Hospital Universitario de la Universidad de São Paulo (HU-USP), São Paulo/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-5418-8382 E-mail: p\_biselli@hotmail.com

<sup>4</sup> Médico. Especialista en Patología Clínica. Especialista en Medicina Intensiva. Médico del HU-USP y del Hospital Nipo Brasileiro, São Paulo/SP/Brasil. ORCID 0000-0001-5928-3912 E-mail: whoshino@uol.com.br

<sup>5</sup> Biomédica. Especialista en Terapias Tradicionales Chinas. Especialista en Administración Hospitalaria. Especialista en Gestión de las Acciones de Control en Tuberculosis. Biomédica del LR VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0003-4518-6518 E-mail: akemi@ial.sp.gov.br

<sup>6</sup> Biomédica. Especialista en Parasitología. Biomédica del LR VIII-IAL/SES/SP - Santo André/SP/Brasil. ORCID 0000-0002-1232-9407 E-mail: vallcandido@ial.sp.gov.br

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pericárdica está asociada al derrame pericárdico de evolución crónica, pero puede presentarse con manifestaciones clínicas variables, lo que puede dificultar el diagnóstico, retardando el inicio de la terapia específica<sup>1</sup>. Los síntomas más frecuentes, aunque inespecíficos, son la tos, disnea, dolor precordial, ortopnea, y edema de miembros inferiores, pudiendo también ocurrir fiebre y pérdida de peso. Las señales más frecuentes son cardiomegalia, roce pericárdico y taquicardia. Inclusive pueden ser incluidos pulso paradójico, hepatomegalia, éxtasis yugular y derrame pleural. No obstante, en algunos casos, la pericarditis y/o el comprometimiento pleural pueden ser la única manifestación de la tuberculosis<sup>2</sup>.

Tradicionalmente, la confirmación diagnóstica está hecha por la identificación del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en cultivo de líquido pericárdico o por el hallazgo de granuloma caseoso en la biopsia del pericardio<sup>3</sup>. El tratamiento de la pericarditis consiste en la utilización del esquema cuádruplo antituberculosis<sup>4</sup>.

Recientemente, el Ministerio de la Salud, en asociación con diversas instituciones, está realizando estudios en Brasil para evaluar el impacto de la incorporación del Test Rápido TRM-TB en el Sistema Único de Salud (SUS), especialmente para las poblaciones más vulnerables, como es el caso de los portadores del virus VIH<sup>5</sup>. Se trata de un método diagnóstico rápido de la tuberculosis, basado en la técnica de la *nested* PCR en tiempo real en sistema cerrado, automatizado y con procesamiento mínimo de la muestra<sup>6</sup>.

En Brasil, pocos datos están disponibles para informar recomendaciones para el uso de este test en muestras extra-pulmonares, en especial de líquido pericárdico, cuando se investiga la sospecha de tuberculosis<sup>7;8</sup>. El objetivo de este estudio fue presentar un caso de pericarditis causada por el MTB en paciente portador del virus VIH que fue confirmado por el TRM-TB.

## MÉTODO

Este es un estudio de caso que apunta a la ruta asistencial de un paciente con tuberculosis y VIH, desarrollado en contexto hospitalario en mediados de 2016, en un hospital público universitario. También fue descrito el uso de un test específico.

Además de la descripción del uso del TRM-TB, se presentan otros aspectos del caso, como: exámenes de imagen, exámenes laboratoriales, exámenes clínicos, terapéutica, y evolución del paciente.

Para resguardarse el aspecto ético, el estudio no presenta nombre o sigla, así como la referida descripción fue autorizada por la institución que atendió el paciente en cuestión, en el sentido de hacerse una contribución científica.

## RESULTADOS

Un paciente masculino de 32 años de edad fue admitido en el servicio Guardia del Hospital Universitario (HU) de la Universidad de São Paulo (USP) en 01/06/2016 con cuadro de confusión mental y agitación.

Los familiares relataron historia de fiebre y pérdida de peso hace cerca de un mes. Quince días antes de la internación había recibido diagnóstico de neumonía, sin identificación del tratamiento recibido.

Al llegar a la Guardia el paciente se presentaba confuso, somnoliento, Glasgow 11 (AO 4, MRV 1, MRM 6), Presión Arterial 100x60 mmHg, FC 109 bpm, FR 12 ipm, temp 38,5°C. Sin rigidez de nuca, sin déficits focales aparentes. En la auscultación cardíaca y pulmonar no fueron identificadas alteraciones. Al realizar examen abdominal, relataba molestias en la palpación.

En la evaluación laboratorial se identificó hemoglobinemia (8,6g/dL), leucopenia (2.580/mm<sup>3</sup>) y serología positiva para el VIH. La tomografía computadorizada (TC) de cráneo no mostró alteraciones encefálicas; la TC de tórax demostraba cardiomegalia discreta, atenuación de mediastino, derrame pleural, discreta opacidad centro lobular con alteración en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares (Figura 1) y linfonodos mediastinos.

**Figura 1.** Tomografía computadorizada de tórax sin uso de contraste. A: Primera imagen (*scout*) revelando cardiomegalia discreta. B: Atenuación de mediastino y derrame pericárdico. C: Discreta opacidad en vidrio esmerilado en ambos campos pulmonares. São Paulo, 2016.



En otros exámenes se verificó: quimiocitológico de líquido cefalorraquídeo, hemocultivo, baciloscopia de secreción traqueal y urocultivo sin alteraciones. El eco doppler cardiograma (ECO) mostró hipocinesia difusa de ventrículo izquierdo con discreta disfunción sistólica (fracción de eyección de 51%), dilatación de atrio izquierdo y derrame pericárdico moderado con aspecto grumoso (imágenes no obtenidas).

El tratamiento de prueba para neumonía y pericarditis fue iniciado con ceftriaxona y oxacilina, seguido de transferencia del paciente para la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en 04/06/2016. El paciente fue intubado por insuficiencia respiratoria, posiblemente secundaria a choque por taponamiento cardíaco.

El paciente evolucionó con mejoría hemodinámica progresiva a pesar del líquido pericárdico no haber sido drenado. Fue hecha una broncoscopia y realizado un lavado bronco-alveolar. Se colectaron varias muestras de esputo para la investigación de bacilo alcohol ácido resistente (BAAR), con resultados negativos. En 09/06/2016 se realizó el drenaje del líquido pericárdico (LP), que fue sometido a la baciloscopia, que también fue negativa.

La sospecha de tuberculosis pericárdica fue finalmente confirmada en el día siguiente, por TRM-TB, que detectó *M. tuberculosis* sensible a rifampicina (Figura 2), y fue realizado en el Centro de Laboratorio

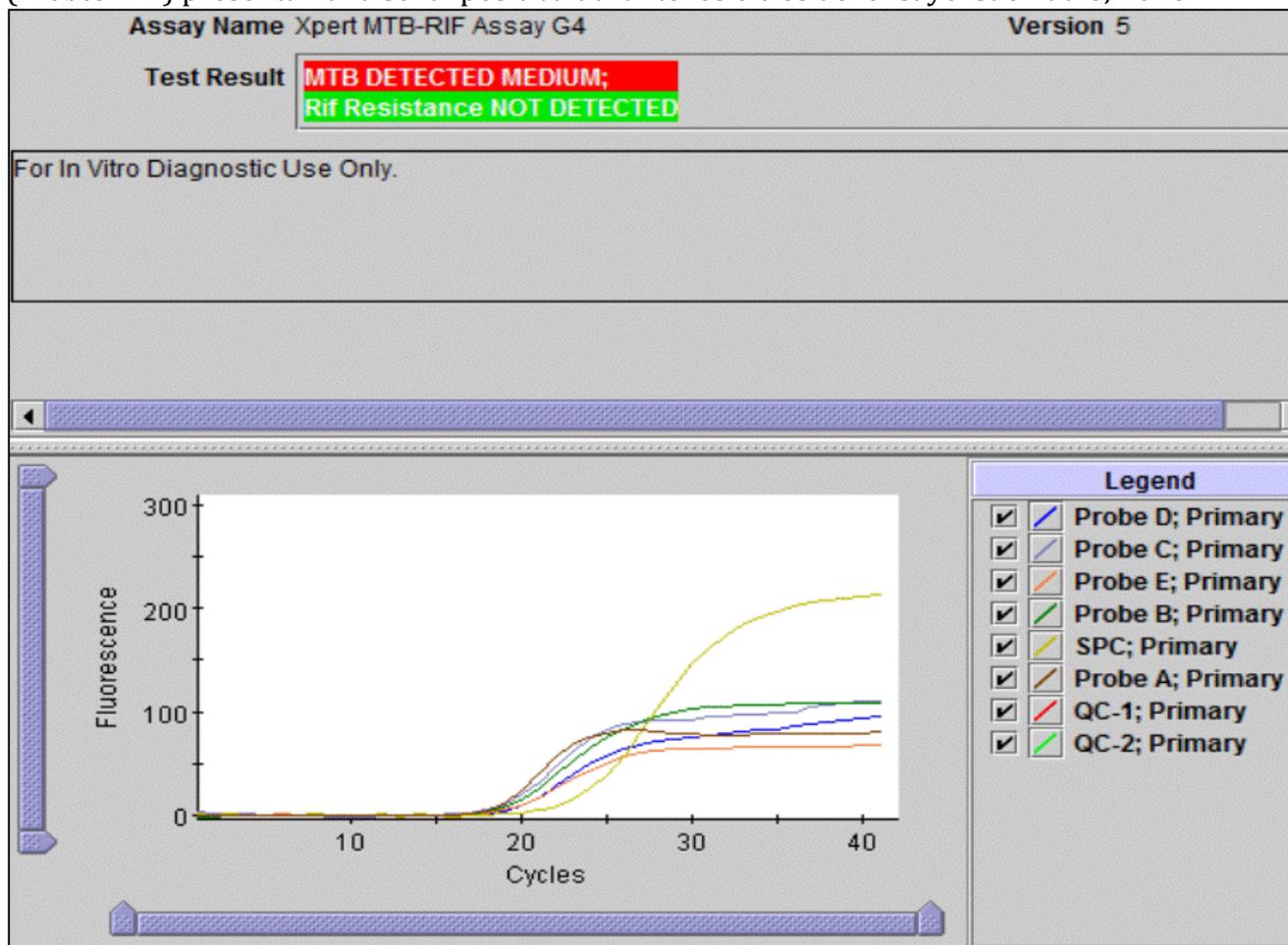
Regional del Instituto Adolfo Lutz de Santo André - VIII (CLR IAL Santo André - VIII). Paralelamente, fue realizado el cultivo en el equipo BACTEC/MGIT 960™ (Beckton Dickinson Industrias Quirúrgicas LTDA), presentando resultado positivo para mico bacterias en 23/06/2016 (14 días de cultivo). El sedimento del cultivo fue teñido por el método de Ziehl-Neelsen en el cual fue observado factor-cuerda positivo.

Adicionalmente, fue realizado el test inmunocromatográfico de identificación rápida para el complejo *M. tuberculosis* (Alere™TBAG MPT-64) que presentó resultado positivo para el antígeno MPT-64. Este antígeno forma parte de un grupo de proteínas secretadas en cultivo para mico bacterias y solo es encontrado en cultivos del complejo *M. tuberculosis*. En el test de sensibilidad fenotípica a las drogas anti tuberculosis, realizado en el BACTEC/MGIT 960™ no fue identificada resistencia, corroborando con el resultado del TRM-TB. El tratamiento para tuberculosis fue iniciado con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol y prescripción de corticoide para minimizar el riesgo de pericarditis constrictiva. El paciente evolucionó con mejoría progresiva, siendo extubado en 09/06/2016, recibiendo alta para enfermería en 10/6/2016. En 11/6/2016 presentó elevación transitoria de las transaminasas, con reducción gradual en el transcurrir del tratamiento (AST 53 U/L e ALT 55 U/L). Esta es una incidencia común en virtud de la

liberación de antígenos en respuesta al tratamiento de TB diseminada. Recibió alta hospitalaria en 17/06/2016 y sigue en tratamiento supervisado para tuberculosis.

Fue encaminado al Servicio de Asistencia Especializada en VIH/SIDA - Unidad Butantã (SAE Butantã), donde inició también tratamiento antirretroviral para VIH.

**Figura 2.** Ensayo de *nested* PCR en tiempo real utilizando el Sistema Xpert®MTB/RIF mostrando test positivo para *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sin resistencia a la rifampicina en muestra de líquido pericárdico. El MTB es identificado cuando dos de las cinco sondas (*Probes A-E*) presentan una señal positiva durante los ciclos del ensayo. São Paulo, 2016.



## DISCUSIÓN

La pericarditis tuberculosa es una manifestación rara de la tuberculosis descrita entre 1% y 4% de los casos, con mayor prevalencia en individuos portadores de VIH. En la mayoría de los casos, la lesión ocurre por contigüidad, por diseminación de linfonodos mediastinos, pulmón, columna vertebral, esternón o durante infección miliar<sup>1,9,10</sup>.

El ECO auxilia en el diagnóstico presuntivo de pericarditis siendo los hallazgos típicos poco específicos, como los observados en la descripción del caso aquí descrito. La TC, casi en la totalidad de los

casos, muestra el espesamiento pericárdico y linfonodos mediastinos<sup>1,9,10</sup> que estaban presentes en este caso. La gran dificultad para el manejo clínico es diferenciar las posibles causas del derrame pericárdico (bacteriana, mico bacteriana, fúngica, inflamatoria y no infecciosa), lo que puede resultar en retardo en el inicio precoz de la terapia específica.

El criterio diagnóstico definitivo depende de la identificación del MTB en cultivo o frotis de líquido pericárdico teñidos por *Ziehl-Neelsen*<sup>2</sup>. No obstante, el MTB tiene crecimiento lento tanto en medios de cultivo tradicionales (Ogawa-Kudoh) como en sistemas automatizados (BACTEC/MGIT

960™). La sensibilidad y especificidad de los resultados obtenidos por el TRM-TB en relación al cultivo varían de 98% a 100% y de 90,9% a 100%, respectivamente, para muestras de esputo. El sistema permite que en dos horas se obtenga el diagnóstico de la tuberculosis y la identificación simultánea de mutaciones en el gen *rpoB* que codifica la resistencia a la rifampicina. El sistema fue endosado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para utilización en países de bajos y medianos ingresos, especialmente en lugares con alta prevalencia de tuberculosis asociada al VIH y resistencia multidroga<sup>5,6,11</sup>.

## CONCLUSIÓN

Este fue el primer caso de identificación de MTB en líquido pericárdico por medio del TRM-TB en el CLR IAL Santo André VIII. La investigación del VIH en casos confirmados de TB es obligatoria y en situaciones de enfermedad extra pulmonar a menudo resulta ser positiva.

La realización del ecocardiograma fue imprescindible para la elucidación de este caso, dado que los resultados obtenidos reforzaron la sospecha clínica de pericarditis tuberculosa, que conduce a la indicación de la punción del líquido pericárdico y a los exámenes complementarios que confirmaron el diagnóstico.

Por su lado, el TRM-TB, en casos sospechosos de tuberculosis pericárdica, puede acelerar el diagnóstico de esta grave patología, que puede evolucionar satisfactoriamente si es detectada y conducida precozmente y de manera adecuada.

## REFERENCIAS

1. Echeverri D, Matta L. Tuberculous pericarditis. *Biomedica* 2014; 34, (4): 528-34. Accedido en: 09/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504241>>.
2. Rieder HL. Challenges in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Tuberc*. 2016; 63(2):67-8. Accedido en: 09/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451811>>.
3. Imazio M. Pericarditis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2011; 13(4):308-16. Accedido en: 09/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534015>>.
4. Boerrigter BG, Van Sandwijk MS, Van Den Berk GE. A breathtaking response to tuberculosis therapy. *Neth J Med*. 2013; 71(5):258-62. Accedido en: 14/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23799314>>.
5. Ministério da Saúde (Br). Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde. 46: 19p. 2015.
6. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, Mazzola E, Dal Monte P, Pascarella M, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(2):442-7. Accedido en: 14/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241741>>.
7. Rufai SB, Singh A, Kumar P, Sing J, Sing S. Performance of Xpert MTB/RIF assay in diagnosis of pleural tuberculosis by use of pleural fluid samples. *J Clin Microbiol*. 2015; 53(11):3636-8. Accedido en: 14/08/2016. Disponible en: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311855>>.
8. Hillemann D, Ruch-Gerdes S, Boehme S, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(4):1202-5. Accedido en: 09/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270230>>.
9. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, Sinak LJ, Hayes SN, Melduni RM et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(6):572-93. Accedido en: 10/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511488>>.
10. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*.

2005; 72(9):1761-8. Accedido en: 14/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16300038>>.

11. Dhana AV, Pauline Howell, Ian Sanne, David Spencer. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* from pericardial fluid using the new Xpert MTB/RIF assay. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013. Accedido en: 15/08/2016. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986128>>

del estudio, análisis e interpretación de datos laboratoriales, redacción y revisión crítica del artículo. **Maria Cecilia Cergole Novella** participó en la realización del test de sensibilidad fenotípica a las drogas anti tuberculosis, análisis e interpretación de datos laboratoriales y revisión crítica del artículo. **Paolo Jose Cesare Biselli** actuó en la consulta y diagnóstico clínico y tratamiento, análisis e interpretación de datos clínicos y de imagen y revisión crítica del artículo. **Wagner Issao Hoshino** realizó consulta y diagnóstico clínico y, acompañamiento del paciente durante internación en la UTI, y revisión crítica del artículo. **Akemi Oshiro Guirelli** tuvo actuación en el examen de cultivo del líquido pericárdico, identificación del *Mycobacterium tuberculosis* por el método inmunocromatográfico, análisis e interpretación de datos laboratoriales y revisión crítica del artículo. **Valéria dos Santos Candido** desarrolló el test rápido molecular para el diagnóstico de la tuberculosis y revisión crítica del artículo.

#### CONTRIBUCIONES

**Andréia Moreira dos Santos Carmo** contribuyó en la concepción, delineamiento

#### Cómo citar este artículo (Vancouver)

Carmo AMS, Novella MCC, Biselli PJC, Hosinho WI, Guirelli AO, Candido VS. Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso. *REFACS* [Internet]. 2017 [citado en *agregar día, mes y año de acceso*]; 5(2):263-268. Disponible en: *link de acceso*. DOI:

#### Cómo citar este artículo (ABNT)

CARMO A. M. S. et al. Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso. *REFACS*, Uberaba, MG, v. 5, n. 2, p. 263-268, 2017. Disponible en: <*link de acceso*>. Accedido en: *agregar día, mes y año de acceso*. DOI:

#### Cómo citar este artículo (APA)

Carmo, A. M. S., Novella, M. C. C., Biselli, P. J. C., Hoshino, W. I., Guirelli, A. O. & Candido, V. S. (2017). Uso de la prueba rápida molecular en el diagnóstico de tuberculosis pericárdica: presentación de un caso. *REFACS*, 5(2), 263-268. Recuperado en: *agregar día, mes y año de acceso*. *Agregar link de acceso*. DOI: