

TUBERCULOSIS CONGÉNITA: DIAGNÓSTICO A PARTIR DE SÍNDROME FEBRIL PUERPERAL

MARIANELA GAROFALO¹, ANA FERNANDEZ STEPA¹, ANDRÉS BENCHETRIT²,
ROXANA PAUL³, MARIO MATTEO⁴, RUBÉN SOLARI⁵, JULIÁN GARCÍA²

¹Residencia de Infectología, Hospital Francisco Javier Muñiz, ²División C, Hospital Francisco Javier Muñiz, ³Laboratorio de Micobacterias, ANLIS-Instituto Dr. Carlos Malbrán, ⁴Laboratorio Cetrángolo, Hospital Francisco Javier Muñiz, ⁵División B, Hospital Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Marianela Garofalo, Hospital Francisco Javier Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina

E-mail: garofalomarianela@gmail.com

Recibido: 31-VII-2024

Aceptado: 19-IX-2024

Resumen

La tuberculosis (TB) en Argentina continúa en aumento en los últimos años, con mayor tasa de notificación en el grupo etario de 15 a 49 años. Si bien se estima que la incidencia de TB en personas gestantes y puérperas es superior a la de la población general, no disponemos de datos de nuestro país. Asimismo, su transmisión congénita es infrecuente. Reportamos un caso de transmisión congénita de TB diagnosticado por criterios epidemiológicos y métodos moleculares. Resaltamos la importancia de implementar algoritmos de cribado para TB en personas gestantes, adecuados a las poblaciones asistidas y a los recursos disponibles, y ponderamos el aporte de la secuenciación genómica a nivel clínico y epidemiológico.

Palabras clave: tuberculosis miliar, embarazo, período postparto

Abstract

Congenital tuberculosis: diagnosis based on puerperal febrile syndrome

Tuberculosis (TB) in Argentina has been on the rise in recent years, with a higher notification rate in the 15 to 49-year-old age group. Although it is estimated that the incidence of TB in pregnant and postpartum individuals is higher than in the general population, there

is insufficient data in our country. Congenital transmission is very rare. We report a case of congenital TB transmission diagnosed through epidemiological criteria and molecular methods. We emphasize the importance of implementing TB screening algorithms in pregnancy, tailored to the populations served and the resources available, and we highlight the contribution of genomic sequencing at clinical and epidemiological levels.

Key words: miliary tuberculosis, pregnancy, postpartum

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema central en salud pública a nivel mundial. Se estima que en 2022 causó 1.3 millones de muertes, siendo la segunda causa infecciosa de muerte detrás del COVID-19¹. En Argentina, la notificación se encuentra en ascenso, y la población de entre 15 y 49 años se presenta como la más frecuentemente afectada². Si bien el desarrollo de TB en personas gestantes es considerado de particular interés debido a su asociación con complicaciones obstétricas y mortalidad materno-infantil¹, los datos sobre incidencia de TB asociada a embarazo y puerperio son escasos. Asimismo, la transmisión congénita de TB es infrecuente y produce significativa morbi-mortalidad³.

Reportamos un caso de TB diseminada diagnosticada en puerperio alejado con transmisión congénita.

El presente manuscrito cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Francisco J. Muñiz y el consentimiento informado de la paciente para su publicación

Casos clínicos

Mujer de 22 años sin antecedentes, en puerperio alejado, consultó por síndrome febril de tres semanas de evolución asociado a tos seca, cefalea holocraneana de intensidad creciente y descenso de 20 kg de peso. El cuadro inició el séptimo día de puerperio de su segundo embarazo, el cual no registraba controles. Su hijo permanecía internado en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por retraso de crecimiento intrauterino. La paciente había consultado previamente y recibido tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacina por sospechas de infecciones respiratorias y urinarias respectivamente. Ingresó a sala de internación adelgazada, febril, con taquipnea y desaturación en oximetría de pulso al aire ambiente (92%). Presentaba muguet, desorientación en tiempo y espacio, alteraciones conductuales y fallas mnésicas anterógradas. El laboratorio evidenció leucopenia (2500 células/mL) y eritrosedimentación de 33 mm. Se descartó infección por HIV. En una tomografía (TC) de tórax se observó patrón micronodulillar bilateral (Fig. 1 A y B). La TC de cerebro sin contraste no mostró alteraciones. Se realizó punción lumbar con presión de apertura normal, con líquido cefalorraquídeo incoloro, límpido, con hipoglucorraquia (23 mg/dL), hiperproteinorraquia (1.57 g/dL) y

pleocitosis (390 células/mL con 89% polimorfonucleares). En una ecografía abdominal se halló hepatoesplenomegalia homogénea y vejiga de contenido particulado. Se realizó lavado broncoalveolar (LBA) con tinciones de Gram y Ziehl-Neelsen (ZN) negativas. Ante la sospecha de TB diseminada con compromiso abdominal y meníngeo, se inició tratamiento empírico con isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z) y dexametasona. Se confirmó el diagnóstico con cultivo de sangre, esputo post-LBA y orina con desarrollo de *M. tuberculosis* (MTB) sensible a isoniazida y rifampicina (Fig. 2A).

Su hijo no tuvo contacto estrecho con la paciente desde el parto y permaneció con monitoreo en UCIN para aporte nutricional sin recibir lactancia materna. Al día 10 de vida evolucionó con neumonía bilateral (Fig. 1C) y meningitis a LCR claro, requiriendo asistencia respiratoria mecánica. Se realizaron hemocultivos x2, urocultivo y tinciones de Gram y ZN en LCR con resultados negativos. Recibió vancomicina y piperacilina-tazobactam y, ante falta de respuesta, se rotó a meropenem y claritromicina con evolución tórpida.

Ante la presunción diagnóstica materna se estableció contacto con la UCIN, iniciándose tratamiento empírico con HREZ y corticoides. Se realizó diagnóstico de TB mediante dos muestras de aspirado gástrico que tuvieron baciloscopia, cultivo y PCR en tiempo real (GeneXpert Ultra®) positivos para complejo MTB, sensible a HR (Fig. 2A).

Se realizó un análisis comparativo de los aislamientos de madre e hijo mediante la técnica de tamizaje PCR con doble elemento repetitivo (DRE-PCR), utilizando como blanco la secuencia de inserción específica IS-6110 y la secuencia altamente repetitiva PGR, evidenciando identidad genética entre los aislamientos (Fig. 2B). La técnica

Figura 1 | A: Tomografía de tórax, corte coronal, al ingreso de la paciente a sala de internación: Se observan lesiones nodulares pequeñas y múltiples distribuidas en forma aleatoria con compromiso de base a vértice del parénquima pulmonar, compatibles con patrón miliar. B: Tomografía de tórax, corte axial basal, al ingreso de la paciente a sala de internación: Lesiones micronodulillares. C: Radiografía de tórax de frente del neonato en día 12 de vida: Se observan radiopacidades con tendencia a la consolidación, multisegmentarias, de distribución bilateral

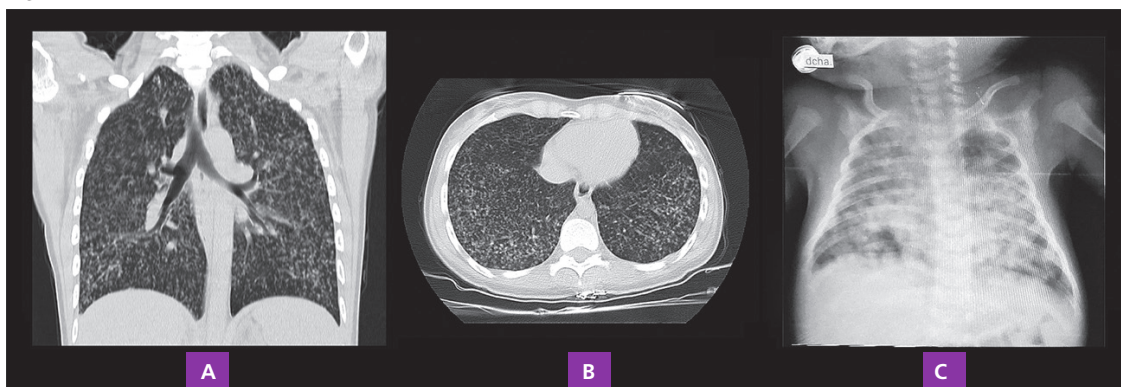
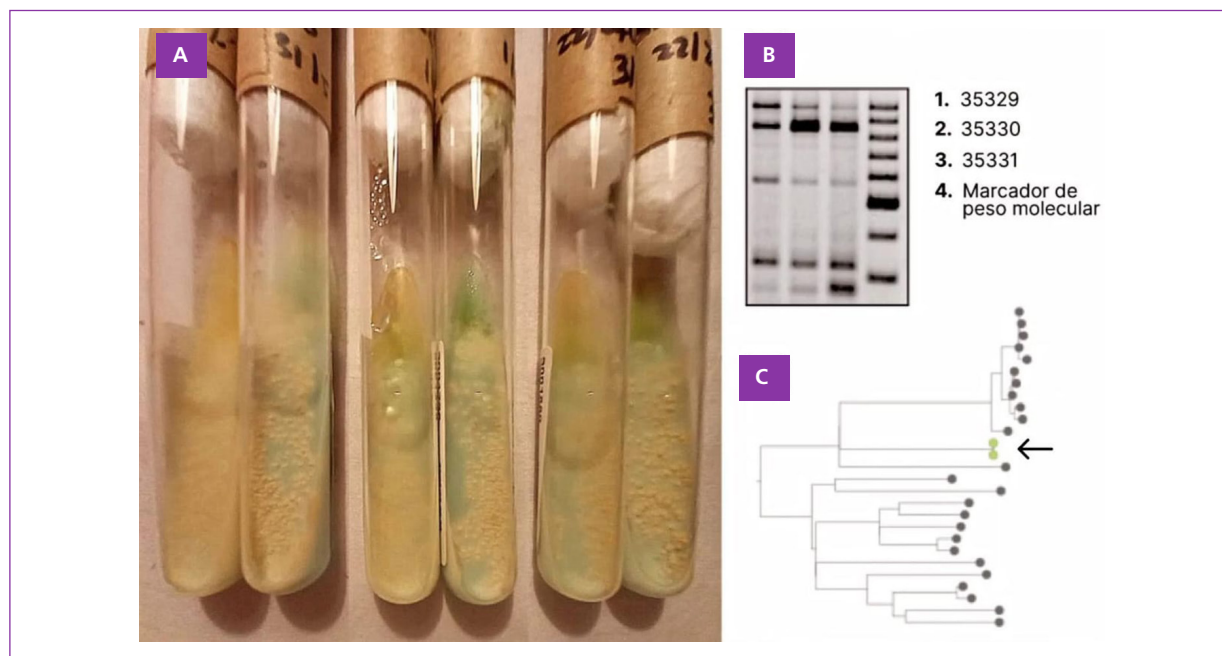


Figura 2 | A: Cultivos positivos de MTB en Löwenstein-Jensen y Stonebrink respectivamente, de izquierda a derecha: Aspirado gástrico neonatal, esputo materno, orina materna. B: Análisis comparativo de los aislamientos maternos y neonatal mediante DRE-PCR (línea 1: aspirado gástrico neonatal, línea 2: esputo materno, línea 3: orina materna, línea 4: marcador de peso molecular) C: Árbol filogenético de aislamientos provenientes del linaje 4.3.3 de individuos no relacionados al caso, utilizando secuenciación de genoma completo y comparando diferencias de SNPs. En verde y marcados con flecha se observan los aislamientos de madre e hijo formando un único *cluster*



confirmatoria utilizada fue la secuenciación de genoma completo, evidenciando la pertenencia al linaje 4.3.3. El análisis de polimorfismos de nucleótido único (SNPs) demostró una diferencia de cero SNPs entre los aislamientos, confirmando relación clonal. Finalmente, las secuencias fueron comparadas con las de otros aislamientos pertenecientes al linaje 4.3.3, obtenidas de una base de datos de individuos no relacionados. Se realizó un árbol filogenético que demostró que estos aislamientos pertenecieron a un único *cluster*, diferenciable del resto de las cepas de linaje 4.3.3 (Fig. 2C), lo cual en conjunto con la presentación clínica y los datos epidemiológicos recabados apoyó el diagnóstico de transmisión congénita.

Ambos evolucionaron con respuesta favorable al tratamiento y fueron externados.

Discusión

Aproximadamente un tercio de los casos de TB en el mundo se reportan en mujeres¹, estimándose 200 000 casos anuales de TB en personas gestantes⁴. Asimismo, embarazo y puerperio representan condiciones de mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad, por lo que

la Organización Mundial de la Salud (OMS) las ha establecido como población vulnerable respecto de la infección por TB^{1,4}. A propósito, dos cohortes en Reino Unido y Suecia han comunicado en estos grupos una incidencia de TB de 12-19 casos cada 100 000 habitantes/año comparada con 9/100 000 en población general^{5,6}. En ambos estudios la incidencia fue mayor en el puerperio comparada con el período de embarazo. En contraposición, otros autores informan que el embarazo no asocia mayor incidencia de TB⁷. Esto contrasta con que la TB asociada a embarazo y puerperio no es objeto de vigilancia epidemiológica sistemática en la mayoría de los países, lo que lleva a una ausencia de datos sobre su incidencia. La TB causa entre el 6-15% de las muertes maternas en el mundo y es una de las principales causas infecciosas de complicaciones gineco-obstétricas⁸. En efecto, la OMS recomienda el cribado de todas las personas gestantes en áreas de alta prevalencia de TB (>100 casos cada 100 000 habitantes/año), incluyendo anamnesis dirigida, PPD y/o ensayos de libera-

ción de IFN-gamma, radiografía de tórax con protección abdominal y examen de esputo priorizando métodos moleculares⁴. En nuestro país, la tasa de notificación de TB del período 2023 fue de 32 casos cada 100 000 habitantes², mostrando tendencia creciente desde 2020, con importantes variaciones entre jurisdicciones y dentro de las áreas programáticas. Esto resalta la importancia de discutir la aplicación del cribado de TB en los controles prenatales, incluyendo a los contactos de la persona gestante. El cribado sistemático focalizado en grupos de alto riesgo, el diagnóstico y tratamiento precoz y el abordaje desde equipos multidisciplinarios, centrados en las personas, representan pilares de la estrategia "END TB" propuesta por la OMS para el control de la endemia de TB¹.

La infección por TB en el embarazo involucra una producción aumentada de progesterona y prostaglandinas que favorecen el desarrollo de un perfil inmunitario tolerogénico con supresión del perfil Th1, posibilitando reactivación y diseminación de infecciones latentes, con baja intensidad inflamatoria y ausencia de sintomatología. Al finalizar el embarazo, puede producirse un aumento exacerbado de la funcionalidad de linfocitos Th1 con el consiguiente desarrollo de síntomas⁹, en ocasiones con formas extrapulmonares y diseminadas aun en personas sin factores de riesgo, lo cual ha sido reportado previamente^{9,10}. La presentación clínica durante el embarazo y el puerperio suele ser inespecífica, por lo que es fundamental agudizar el cribado de síntomas compatibles, como tos, sudoración nocturna, astenia, dificultad en ganancia de peso adecuada, sobre todo en personas gestantes con riesgo elevado como aquellas que viven con HIV, inmunodeficiencias, usuarias de drogas y situaciones sociales de vulnerabilidad.

La transmisión congénita de TB es infrecuente y puede producirse por diseminación transplacentaria en las últimas etapas del embarazo y/o por ingestión o inhalación de bacilos presentes en el líquido amniótico o secreciones cervicovaginales durante el parto. El diagnóstico de certeza de la TB congénita se realiza a través del

cultivo de la placenta. Debido a la escasa sospecha clínica previa al parto, en la práctica clínica se utilizan los criterios diagnósticos revisados en 1995 por Cantwell¹¹ que incluyen la presencia de lesiones tuberculosas comprobadas y una o más de las siguientes condiciones: complejo primario hepático o granulomas caseosos hepáticos, lesiones que se presenten durante la primera semana de vida, infección tuberculosa en la placenta o en el tracto genital materno, exclusión de exposición postnatal, incluyendo el personal de la maternidad. Este caso presenta los criterios clínicos y epidemiológicos enunciados. El análisis comparativo a través de técnicas de biología molecular confirmó la identidad clonal entre aislamientos de madre e hijo, confirmando la transmisión vertical. Las técnicas de biología molecular (RT-PCR, secuenciación masiva y secuenciación dirigida, entre otras) están siendo incorporadas como parte de las estrategias dirigidas al control de la TB, ya que reducen el tiempo de diagnóstico e identificación de resistencias, optimizando la indicación de tratamiento individualizado y un control de foco epidemiológico oportuno^{1,12,13}. En este caso, fueron fundamentales en primer lugar para realizar el diagnóstico precoz y orientar el tratamiento, y luego para definir la vía de transmisión al neonato. La mortalidad de la TB congénita alcanza un 45-60%, el tratamiento precoz mejora notablemente el pronóstico tanto en la persona gestante como en el neonato^{14,15}.

La TB en personas gestantes es un evento de importante morbimortalidad y su diagnóstico representa un desafío clínico y terapéutico. El cribado de TB en los diferentes contextos epidemiológicos debe proponerse basándose en algoritmos factibles según los recursos disponibles, integrando equipos multidisciplinarios, centrados en las personas. La implementación de técnicas de secuenciación genómica aplicadas al manejo clínico y epidemiológico de TB se presentan como herramientas sumamente promisorias.

Conflictos de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2023. Organización Mundial de la Salud. (2023). Geneva: Author. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. En: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2023>; consultado junio 2024.
2. Ministerio de Salud, Argentina 2024. Boletín N° 7 Tuberculosis y Lepra en la Argentina. Coordinación de Tuberculosis y Lepra Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. En: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2024-03/boletin-tuberculosis-2024_0.pdf; consultado junio 2024
3. Snow KJ, Bekker A, Huang GK, Graham SM. Tuberculosis in pregnant women and neonates: a meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev* 2020; 36: 27-32.
4. World Health Organization. (2022). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: screening, diagnosis and treatment of tuberculosis disease in pregnant women: evidence-to-action brief: highlights and key messages from the World Health Organization's 2016 global recommendations. Geneva. En: <https://iris.who.int/handle/10665/365953>; consultado junio 2024.
5. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Med* 2012; 185: 779-84.
6. Jonsson J, Kühlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901886.
7. Miele K, Morris SB, Tepper NK. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 135: 1444-53.
8. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2023. En: <https://doi.org/10.37774/9789275326930>; consultado junio 2024.
9. Cheng VCC, Woo PCY, Lau SKP, et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 313-7.
10. Agarwal A. Miliary tuberculosis presenting as puerperal fever. *Case Rep Infect Dis* 2011; 2011: 893515.
11. Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1051-4.
12. Domínguez J, Boeree MJ, Cambau E, et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for mycobacterium tuberculosis: a 2023 TBnet/RESIST-TB consensus statement. *Lancet Infect Dis* 2023; 23: e122-e37.
13. Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e710-e6.
14. Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014; 140: 32-9.
15. Peng W, Yang J, Liu E. Análisis de 170 casos de TB congénita reportados en la literatura entre 1946 y 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 1215-24.