

¿Granulomas en biopsias de intestino? Tuberculosis intestinal simulando una enfermedad de Crohn. A propósito de un caso

Francisca Carvajal¹, Pamela Gil², Edith Pérez de Arce¹, Luis Carlos Gil^{1*}.

Granulomas in Intestinal Biopsies? Intestinal Tuberculosis Mimicking Crohn's Disease: A Case Report

RESUMEN

La tuberculosis intestinal es una infección bacteriana que representa el 10% de la tuberculosis extrapulmonar. Se le conoce como el gran imitador por su presentación clínica similar a otras enfermedades como la enfermedad de Crohn o la enfermedad neoplásica intestinal. Su diagnóstico es complejo, dada la característica paucibacilar de la enfermedad. Se presenta el caso de un paciente de 57 años, con diagnóstico inicial de enfermedad de Crohn en tratamiento con inmunosupresor. Debido a la falla de respuesta a terapia, se realiza nuevo estudio endoscópico y anatomopatológico, concluyendo diagnóstico de tuberculosis intestinal, la cual es tratada con buena respuesta.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; Granuloma; Tuberculosis Gastrointestinal.

ABSTRACT

Intestinal tuberculosis is a bacterial infection that represents 10% of extrapulmonary tuberculosis. It is known as the great mimicker due to its clinical presentation similar to other diseases such as Crohn's Disease or Neoplastic Intestinal Disease. Its diagnosis is complex, given the paucibacillary characteristic of the disease. We present the case of a 57-year-old patient with an initial diagnosis of Crohn's Disease, starting immunosuppressive therapy. After no response to the initial therapy and with a new endoscopic and anatomopathological study, Intestinal Tuberculosis was concluded, which after starting therapy evolved favorably.

Keywords: Crohn Diseases; Granuloma; Gastrointestinal; Tuberculosis.

¹Sección de Gastroenterología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Luis Carlos Gil / drlcgill@yahoo.com
Dr. Carlos Lorca Tobar 999.
Independencia, Chile.

Financiamiento: Este trabajo no contó con apoyo financiero de ningún tipo.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 13 de noviembre de 2023.

Aceptado: 10 de agosto de 2024.

La tuberculosis (TBC) es una infección bacteriana de impacto en la salud pública, siendo la primera causa de muerte por infección a nivel mundial. Su incidencia en América Latina varía en distintos países, reportando en Perú, Bolivia y Haití incidencias de más de 100 por 100.000 habitantes¹. En el año 2021, la incidencia de tuberculosis en Chile fue de 13,3 casos por 100.000 habitantes, representando un aumento de 7,3%, con una mortalidad de 1,2 por 100.000 habitantes².

La tuberculosis es una infección sistémica causada por *Mycobacterium tuberculosis complex* y puede afectar a cualquier órgano, principalmente pulmón, por lo que globalmente se divide en TBC pulmonar y extrapulmonar. Ésta última afecta al 20% de los pacientes inmunocompetentes y hasta un 50% de inmunocomprometidos, siendo el compromiso intestinal la sexta causa con una prevalencia que varía entre el 2-11%³.

La tuberculosis intestinal (TBI) puede comprometer cualquier segmento del tubo digestivo. Su presentación clínica no es específica, imitando la clínica de otras patologías como neoplasias gastrointestinales o enfermedad inflamatoria intestinal (EII)⁹, con tasas de hasta 70% de diagnóstico erróneo de TBI, situación que causa retraso en el tratamiento específico de esta enfermedad, aumentando la morbimortalidad, en especial cuando se inicia terapia inmunosupresora por EII⁴.

Por otro lado, existe una alta prevalencia de EII en países desarrollados y un aumento sostenible en países en vías de desarrollo de África, Asia y Sudamérica⁶.

En una revisión sistemática, se observó que la prevalencia de enfermedad de Crohn (EC) en Brasil aumentó de 0.24 por 100.000 (1986-1990) a 24.1 por 100.000 habitantes en el 2014⁷. En Chile no contamos con estudios epidemiológicos de prevalencia e incidencia, sin embargo, registros locales revelan un aumento de los casos y de hospitalizaciones¹².

A continuación, se presenta el caso de un paciente cuya historia clínica y exámenes iniciales sugirieron una enfermedad de Crohn, recibiendo tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, tras presentar deterioro clínico se realizan nuevos estudios, compatibles con TBI.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 57 años, nacido en Chile, con antecedente de Beta-talasemia en tratamiento farmacológico con ácido fólico y hierro oral, con historia vacunación de BCG en infancia, eutrófico.

Durante el año 2021, cursa con cuadro de un año de evolución de baja de peso significativa, inapetencia y dolor abdominal tipo cólico. El estudio de laboratorio inicial evidencia anemia normocítica normocrómica con estudio complementario de serologías de virus hepatitis B y C negativas y VIH no reactivo. Estudio complementario: Tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis: engrosamiento mural segmentario del colon ascendente y descendente con cambios inflamatorios adyacentes; endoscopia digestiva alta: sin alteraciones significativas. Colonoscopia incompleta sin valoración ileocecal: dos lesiones ulceradas en ascendente y sigmoides, sugerentes de neoplasia. Biopsias de mucosa colónica informan colitis crónica activa con presencia de granulomas, y tinción Ziehl Neelsen y Kinyoun negativas. Por sospecha de neoplasia en colonoscopia se realiza PET/CT FDG que informa compromiso de íleon distal y segmentos de colon ascendente y descendente de tipo inflamatorio, y adenopatías hipermetabólicas ileocólicas, sugerentes de EII. Posteriormente se realiza enterografía por resonancia magnética que informa imágenes compatibles con enfermedad de Crohn compromiso ileocecal. Con estos hallazgos se realiza diagnóstico de enfermedad de Crohn fenotipo inflamatorio con compromiso ileocolónico, iniciando terapia corticoidal (prednisona 1 mg/kg con decalaje progresivo en 8 semanas) y azatioprina durante 2 meses.

Paciente evoluciona con deterioro clínico caracterizado por dolor abdominal, diarrea disintérica y fiebre de 38 °C. Laboratorio destaca hemoglobina de 8.9 gr/dl, glóbulos blancos en 2.490, proteína C reactiva en 30.18 mg/dl, VHS 15 e hipoalbuminemia severa de 2.6 gr/dl. Se hospitaliza por crisis severa de enfermedad de Crohn y eventual necesidad de terapia biológica.

A su ingreso se inicia terapia con corticosteroides endovenosos y se solicita estudio prebiológico. TC abdomen con compromiso inflamatorio ileo-

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

¿Granulomas en biopsias de intestino? Tuberculosis intestinal simulando una Enfermedad de Crohn - F. Carvajal, et al.

colónico (Figura 1), Quantiferón TB positivo, con radiografía de tórax y TAC de tórax sin alteraciones.

Se realiza nueva ileocolonoscopia que informa: "Colitis de Crohn activa con compromiso ulcerativo ileal, sigmoides y recto" (Figura 2) Biopsias escalonadas informan granulomas necrotizantes con tinción Ziehl Neelsen positiva en todas sus muestras (Figura 3). Se desescala corticoides y se inicia terapia Anti-Tuberculosis en esquema estándar con buena respuesta clínica precoz.

Figura 1: Corte coronal de TC abdomen se observa (flechas) engrosamiento parietal a nivel de ileon distal.

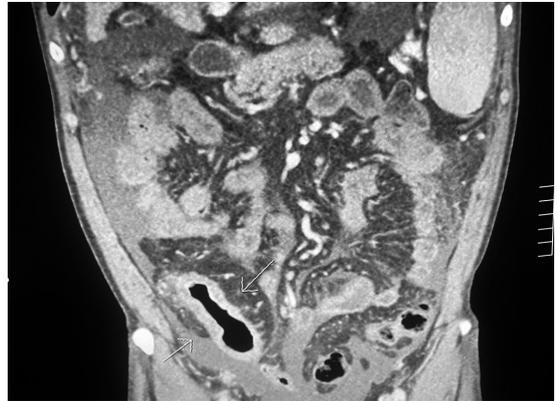


Figura 2: a. Se observa Válvula Ileocecal entreabierta con mucosa inflamada y ulcerada. b y c. Colon ascendente y colon sigmoides con compromiso continuo de mucosa con perdida completa del patrón vascular mucosa granular y friable y múltiples úlceras longitudinales de más de 5 mm de longitud.

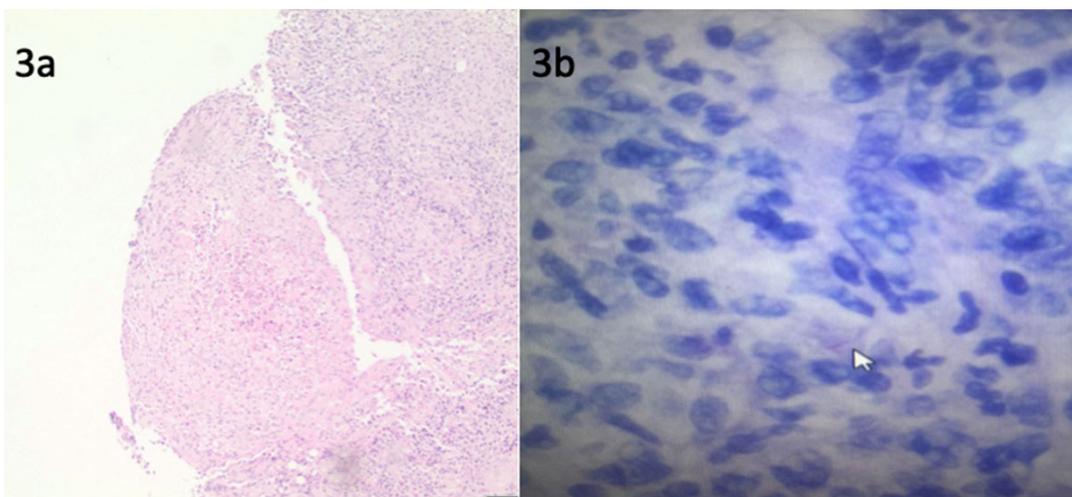


Figura 3: a. Granuloma en muestra de tejido colónico. b. Presencia BAAR en tejido colónico a través de la tinción de Ziehl Neelsen

Discusión

Tanto la EC como la TBI son enfermedades granulomatosas que afectan al tracto gastrointestinal con predilección por la zona ileocecal. Su sintomatología, hallazgos imagenológicos, endoscópicos e histológicos pueden ser similares, pudiendo el diagnóstico diferencial llegar a ser un verdadero reto, en especial cuando no hay manifestaciones pulmonares ni la presencia de factores de riesgo clásicos como el hacinamiento, la pobreza, la desnutrición o inmunosupresión⁵.

Clínicamente la TBI puede causar dolor abdominal hasta en el 85% de los casos, acompañado de fiebre, baja de peso y diarrea. En el 25% hay compromiso pulmonar concomitante.

La TC abdominal permite evaluar la extensión de la enfermedad y la afectación de otros órganos. El compromiso peritoneal con ascitis y la presencia de adenopatías, apoyan el diagnóstico de TBI, por otro lado, un engrosamiento simétrico en la TC mayor de 6 mm con afectación transmural y cambios inflamatorios de la grasa peri cólica son más frecuentes en EC¹³.

Para el diagnóstico de TBI, el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* de muestras de mucosa intestinal es el estándar de oro. Sin embargo, el carácter paucibacilar de esta bacteria hace que el diagnóstico por este método sea desafiante. Distintos métodos microbiológicos se han desarrollado para confirmar esta patología, como la prueba de tuberculina y los test de Interferón Gamma Release Assay (IGRAs) mediante Elispot y Quantiferón TB en muestras séricas¹¹. En un metaanálisis por un grupo de Hong Kong que incluyó 11 estudios de tipo transversal, con 1081 pacientes, la realización de IGRAs determinó una sensibilidad de 81% y especificidad de 83% para el diagnóstico de TBI en un contexto clínico específico¹¹.

La técnica de reacción polimerasa en cadena (PCR) específica para complejo *Mycobacterium tuberculosis* ha aumentado el diagnóstico de tuberculosis en las últimas décadas, permitiendo descartar o confirmar en menos de 48 horas y con mejor sensibilidad y especificidad comparado con otras técnicas^{9,14,16}. En un estudio de Amarpurkar, et al. que incluyó 60 pacientes con TBI

y 20 pacientes con EC sometidos a PCR TBC en muestras de tejido concluye una especificidad de un 95% de la técnica¹⁷.

El uso de esta técnica en muestras de deposiciones ha aumentado el interés por ser un método menos invasivo y con menos factibilidad de error y con sensibilidad entre un 65-88% y especificidad hasta 100%^{18,19}. Recientemente Kay, et al. evaluó la acuciosidad de PCR cuantitativa en deposiciones en una cohorte de 408 adultos y adolescentes con casos confirmados de TBC, logrando una sensibilidad del 93.7% y especificidad de un 96.9%¹⁵.

En nuestro país, el estudio de PCR TBC se puede realizar en muestras de tejido intestinal a través del envío de éstas en frasco estéril con agua destilada o suero fisiológico, sin formalina, acorde a las normas del manual de procedimientos para el diagnóstico bacteriológico de la Tuberculosis del Instituto de Salud Pública.

El estudio endoscópico permite visualizar directamente la mucosa, evaluar la extensión y obtener muestras. En el caso de TBI, el compromiso de menos de 4 segmentos de colon, el hallazgo de úlceras transversales y cicatrices y presencia de una válvula ileocecal incompetente orientan hacia esta causa. Lee et al. publicaron un modelo predictivo basado en ocho características endoscópicas (Tabla 1) que orientarían a un diagnóstico correcto en 87,5% de pacientes con un valor predictivo positivo (VPP) del 95% para EC y del 89% para TBC intestinal⁸.

Ambas patologías producen cambios histológicos arquitecturales e inflamatorios. Distintos estudios han sugerido un mínimo de 8 muestras para una mayor sensibilidad en el diagnóstico¹³.

Las anomalías arquitecturales como distorsión y disminución en la densidad de las criptas, ramificación, acortamientos e irregularidad de la superficie y los cambios inflamatorios, caracterizados por inflamación focal o parchada, plasmocitosis basal, aumento de linfocitos intraepiteliales, inflamación transmucosa, criptitis, úlceras aftoideas y presencia de granulomas pueden estar presentes en ambas patologías⁹.

Los granulomas corresponden a una colección de histiocitos epitelioide de bordes poco definidos

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

¿Granulomas en biopsias de intestino? Tuberculosis intestinal simulando una Enfermedad de Crohn - F. Carvajal, et al.

y es una de las características histopatológicas que permite diferenciar ambas entidades. En TBI se caracterizan por su mayor longitud (>200 micras) confluentes y densos, con un centro de necrosis caseificante característico y localizados principalmente en la submucosa. En la EC, son pequeños, característicamente llamados micro granulomas, dispersos, no confluentes y principalmente localizados en la mucosa⁹.

En un reciente meta-análisis¹⁰ que incluyó 10 estudios con 692 pacientes (316 con TBC y 376 con EC) la presencia de necrosis caseificante, granulomas confluentes, úlceras lineales por histiocitos

epitelioides fueron características histológicas que permitieron diferenciar TBI y EC (Tabla 2).

La tinción de bacilos ácido alcoholes resistentes (BAAR) en tejido, que permite identificar *Mycobacterium tuberculosis* tiene una baja sensibilidad de 20% pero con especificidad del 100%¹³.

En nuestro caso clínico, en el estudio inicial del paciente se plantea EC por clínica, endoscopia y biopsias, iniciando tratamiento inmunosupresor. Con evolución tórpida, se hospitaliza y se realizan nuevos estudios con Quantiferón TB que resulta positivo y biopsias con tinción positiva para BAAR, que permite el diagnóstico definitivo de TBI.

Tabla 1. Score diferencial establecido por Lee, et al. (adaptación).

Característica Endoscópica	Puntaje
Úlceras transversales	-1
Menos de 4 segmentos comprometidos	-1
Válvula ileocecal patulosa	-1
Pólipos inflamatorios	-1
Úlceras longitudinales	+1
Úlceras aftosas	+1
Mucosa empedrada	+1
Lesiones ano-rectales	+1

Tabla 2. Diferencias histológicas entre ambas patologías. (Adaptación Ester Merino, et al. Tuberculosis intestinal: importancia y dificultad del diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn).

Histopatología	TBC Intestinal	Enfermedad de Crohn
Granulomas de gran tamaño y confluentes	+++	-
Microgranulomas dispersos	-	+++
Necrosis caseosa	+++	-
Inflamación submucosa desproporcionada	+++	+
Ulceraciones lineales con histiocitos epitelioides	+++	+

Conclusión

La EC y la TBI son patologías en aumento en América Latina, con una presentación clínica similar, pero con distintos tratamientos. El diagnóstico erróneo de EC en un paciente con TBI puede determinar el uso de terapia inmunosupresora que empeora el curso de la TBI, por lo que es de gran importancia el diagnóstico diferencial al inicio del estudio y buscar dirigidamente con los distintos métodos disponibles.

Referencias

- Herrera T. La tuberculosis en Chile: Situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *dx.doi.org/10.4067/S0717-73482017000400320*
- Informe de situación epidemiológica y operacional del programa de control y eliminación de la tuberculosis 2021. División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Enfermedades Transmisibles Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/12/INFORME-TUBERCULOSIS-2021.pdf>
- Merino-Gallego E, Gallardo-Sánchez F, Gallego-Rojo F. Tuberculosis intestinal: Importancia y dificultad del diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn. Servicio de Aparato Digestivo (UGC Digestivo). Hospital de Poniente. El Ejido, Almería. Spain. *Rev. esp. enferm. dig.* vol.110 no.10 Madrid oct. 2018. DOI: *Dx.doi.org/10.17235/reed.2018.5184/2017*
- Kentley J.L, Ooi J, Potter S, Tiberi T, O'Shaughnessy L, Langmead, et al. Intestinal tuberculosis: A diagnostic challenge. *Tropical Medicine and International Health.* 2017; 22(8): 994-999. DOI:10.1111/tmi.12908
- Taxonera C, Ponferrada A, Gisbert JP, et al. Performance of tuberculin skin test in routine screening for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2015; 9: 197-198. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju027.361
- Siew C Ng, Yun Shi H, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: A systematic review of population-based studies. *Articles.* 2017; 390(10114): 2769-2778. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0
- Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad-Hossne R, Toro M, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18(2): 304-312.
- Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, et al. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy* 2006. DOI: 10.1055/s-2006-924996
- Kedia S, Das P, Madhusudhan K, Dattagupta S, Sharma R, Sahni P, Makharia G, Ahuja V. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(4): 418-432. DOI: 10.3748/wjg.v25.i4.418.
- Du J, Ma YY, Xiang H, Li YM. Confluent granulomas and ulcers lined by epithelioid histiocytes: New ideal method for differentiation of ITB and CD? A meta analysis. *PLoS One.* 2014; 9: e103303 [DOI: 10.1371/journal.pone.0103303]
- Ng SC, Hirai HW, Tsoi KK, Wong SH, Chan FK, Sung JJ, et al. Systematic review with meta-analysis: Accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29: 1664-1670. [PMID: 24910240 DOI: 10.1111/jgh.12645]
- Figuroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Enfermedades inflamatorias intestinales: Experiencia de dos centros chilenos. *Inflammatory bowel disease: Experience of two Chilean centers. Rev Méd Chile.* 2005; 133: 1295-1304. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872005001100004>
- Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan E, Rahadiani N, Renesteen E, et al. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02171-7>
- Jin T, Fei B, Zhang Y, He X. The diagnostic value of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis to distinguish intestinal tuberculosis from crohn's disease: A meta-analysis. 2017; 23(1): 3-10. Doi: 10.4103/1319-3767.199135
- Kay A, Vasiliu A, Carratala-Castro L, Mtafya B, Mendez Reye J, et al. Performance of a stool-based quantitative PCR assay for the diagnosis of tuberculosis in adolescents and adults: A multinational, prospective diagnostic accuracy study. *Lancet Microbe.* 2024; 5: e433-e441. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00391-9](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00391-9)
- Gan H.T.Y, Chen Q, Ouyang Q, Bu H, Yang X.Y. Differentiation between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 1446-1451.
- Amarapurkar DN Patel ND, Amarapurkar AD, Agal S, Baigal R, Gupte P. Tissue polymerase chain reaction in diagnosis of intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *The Journal of the Association of Physicians of India.* 2004; 52: 863-867.
- Balamurugan R, Venkataraman S, John KR, Ramakrishna BS. PCR amplification of the IS6110 insertion element of Mycobacterium tuberculosis in fecal samples from patients with intestinal tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44(5): 1884-1886. doi: 10.1128/JCM.44.5.1884-1886.2006.
- Gaur M, Singh A, Sharma V, Tandon G, Bothra A, Vasudeva A, et al. Diagnostic performance of non-invasive, stool-based molecular assays in patients with paucibacillary tuberculosis. *Sci Rep* 10, 7102 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63901-z>