



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA

TUTOR DE TESIS:
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS

COTUTOR DE TESIS:
DR. AGUSTIN DE COLSA RANERO

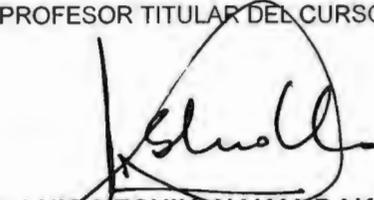


MÉXICO, D.F. ENERO, 2005

**FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE HODGKIN**



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PREGRADO Y POSGRADO



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS



DR. AGUSTIN DE COLSA RANERO
COTUTOR DE TESIS

FRECUENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela.* Dr. Alberto Olaya Vargas.** Dr. Agustín de Colsa Ranero.***

* Residente de 3° Pediatría Médica, **Médico adscrito del servicio de Oncología Pediátrica, ***Médico adscrito del servicio de Infectología Pediátrica.

RESUMEN

Justificación:

La Enfermedad de Hodgkin (EH), es una neoplasia que ocupa el 4to lugar en frecuencia, se caracteriza por tener una presentación bimodal.

Los pacientes con EH presentan alteración en la inmunidad celular, la cual se encuentra disminuida en todos los estadios de la enfermedad, así como también en la inmunidad humoral tras recibir tratamiento; por lo que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones por oportunistas, como es el caso de *M.tuberculosis*. Por lo anterior ha sido motivo en nuestro estudio observar la frecuencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa conocida desde la antigüedad que afecta a la humanidad en forma epidémica, resultando en una causa de muerte frecuente en países subdesarrollados. Por lo anterior ha sido motivo en nuestro estudio observar la frecuencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Objetivos:

- 1) Describir la frecuencia de *M.tuberculosis* en pacientes con Enfermedad de Hodgkin.
- 2) Describir la presencia de factores potencialmente asociados con el desarrollo de Tuberculosis y Enfermedad de Hodgkin

Material y Métodos:

Se seleccionaron expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de EH, menores de 18 años de edad, a lo largo de 30 años.

Tratándose de un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo.

Resultados; se revisaron 120 expedientes de los cuales en 20 se sospecho de tuberculosis , y de estos 3 cursaron con tuberculosis realizando el diagnóstico con cultivo.

Conclusiones : La asociación enfermedad de Hodgkin y tuberculosis es menor del 3% por lo que se desecha la hipótesis de que esta patología sea frecuente en los pacientes con EH.

Palabras clave: EH enfermedad de Hodgkin . Tb tuberculosis.

MARCO TEÓRICO

La incidencia de enfermedad de Hodgkin (EH) en niños se ha incrementado en las últimas décadas. Raramente ocurre antes de los 5 años de edad, únicamente en un 3% ocurre en menores de 5 años y es poco frecuente en menores de 3 años.^{1,2} Un tercio de los casos ocurre entre los 5 y 10 años; y el 60% ocurre entre los 10 y 15 años de edad.^{2,3} Existe predominio por el sexo masculino en la primera década en una relación de 4:1.³

Los tipos histológicos son: esclerosis nodular, celularidad mixta, predominio linfocítico y depleción linfocitaria. Se ha observado que la incidencia de cada una de ellas varía alrededor del mundo; existiendo un predominio de la variedad celularidad mixta y depleción linfocitaria; esto en África y Latinoamérica⁴. La forma de presentación se caracteriza por: linfadenopatía indolora, de consistencia ahulada, adherida habitualmente a planos profundos, siendo dolorosa en algunas ocasiones, cuando el crecimiento ganglionar es muy rápido puede o no haber síntomas generales; su localización más frecuente es en la región cervical y supraclavicular, en un 60-90%. El 20-35% de los pacientes pueden cursar con la presencia de "Síntomas B" los cuales son: fiebre mayor de 38° sin evidencia de infección, sudoración nocturna, y pérdida de más del 10% del peso corporal en un período menor a 6 meses. El crecimiento hepático o esplénico es poco frecuente que se observe en estadios iniciales.

La presentación axilar o inguinal, como primera manifestación es infrecuente y generalmente se observa asociada a enfermedad sistémica en el que hay involucro del bazo e hígado. La masa mediastinal se presenta de un 17%-40%

de los pacientes mayores de 12 años y se asocia a que los pacientes tengan crecimiento supraclavicular o cervical, y solo un 4% se encuentra como manifestación única.

La inmunidad, la biología celular y molecular de la EH han sido motivo de extensas investigaciones; tratando de entender la función de las células de Reed-stenberg y su relación con la activación de los linfocitos, además de definir el defecto inmune celular asociado a la EH.⁵

Los pacientes que no han recibido tratamiento para la EH, sin importar el estadio, exhiben un defecto inmune caracterizado por una disminución importante de la inmunidad celular, teniendo la inmunidad humoral relativamente intacta. Los defectos de la inmunidad celular se caracterizan por la falta de respuesta de hipersensibilidad, disminución en la formación las E-rosetas, además de una reducida proliferación de las células T, seguida por la activación de mitógenos como la fitohemaglutina y la concanavalina.⁶ Cursando además con una alteración en el desarrollo de la prueba de hipersensibilidad. Estos pacientes continúan con una falla en la inmunidad por largo tiempo por el contrario se ha observado que los pacientes que presentan linfoma no Hodgkin no exhiben defecto alguno en la inmunidad celular.⁷

Se han realizados diversos estudios en los cuales los investigadores han atribuido que las alteraciones en la inmunidad celular en pacientes no tratados se debe a una reducción en los linfocitos T circulantes⁸, alteraciones en los T cooperadores y en los T citotóxicos, como en las células de supresión y en los inhibidores circulantes como las prostaglandinas.^{9,10} Encontrando una disminución en la cuenta de CD4 y de la relación CD4/CD8 en estadios

avanzados, pero esto por si solo no puede explicar el defecto inmune. Otros de los defectos asociados son la supresión mediada por prostaglandina E, defecto inherente a los linfocitos T, disminución de la producción de la interleucina-2 y secreción de factor de crecimiento fagocitario por las células Reed Sternberg. Estudios mas recientes que se realizaron con anticuerpos monoclonales muestran que la relación de células T ayudadoras y citotóxica-supresoras es normal en la sangre periférica. Los linfocitos T circulantes se encuentran significativamente disminuidos pero esto es únicamente en los pacientes que muestran síntomas B, a pesar de que existe una inmunidad celular disminuida en todos los pacientes.¹¹ Aunque la disminución de los linfocitos T no explica por si solo por que existe un defecto inmune. Por el contrario el número de linfocitos B circulantes y monocitos o células T activadas así como los antígenos de soporte HLA-DR son normales y los inhibidores de prostaglandinas no han mostrado que tengan una función anormal.^{11, 12} El defecto en la inmunidad celular se piensa que no es secundario a un incremento en la sensibilidad de las células T efectoras, de los monocitos supresores y de las células T supresoras.

Los linfocitos de los pacientes con linfoma de Hodgkin son más susceptibles a la supresión por lo monocitos que otras células.¹³ Esto se ha demostrado en cultivos de monocitos utilizando leucocitos mononucleares normales radiados y células estimuladoras. Los linfocitos periféricos de los pacientes con EH son más sensibles a la supresión por los monocitos que los linfocitos T, observando hasta un 70% de reducción comparado con 46% de reducción en los linfocitos de los pacientes sanos. El incremento de la sensibilidad de los monocitos

supresores, no se debe a la existencia de prostaglandinas o factores de solubilidad ya que la proliferación de los linfocitos mezclados cultivados no se altera en presencia de indometacina .

Sin embargo la sensibilidad no se encuentra incrementada en los monocitos supresores en los pacientes que se encuentran en vigilancia. ^{12,13}

Las células T de los pacientes con EH son más susceptibles a la supresión de los linfocitos que de la población normal.¹⁴ Esto fué demostrado en una investigación utilizando Con-A inductor de supresión de células T. Se realizó el cultivo de leucocitos mononucleares irradiados (MNL) obtenidos de un donador libre de enfermedad, se pusieron en primer lugar en un cultivo que tuviera o no Con-A. Se observó 48 horas después de la incubación, deteniendo la división celular con mitomicina. Estas células fueron incubadas con Con-A en presencia de leucocitos mononucleares irradiados de otro donador sano y otras con células de pacientes con EH. Finalmente los cultivos que contenían regulador celular Con-A activado demostraba disminución de la proliferación de los cultivos que no contenían Con-A activado. La respuesta de la proliferación de los mononucleares fué suprimida más de lo normal en los pacientes con EH, que en los que no eran portadores. Además los pacientes con estadios avanzados de EH fueron más sensibles a las supresión de los linfocitos T que los pacientes con enfermedad localizada. Los pacientes en remisión mostraron cambios persistentes en la sensibilidad de las células T supresoras independientemente del tratamiento, la duración de este, o del estadio.

La función de los linfocitos T ha sido estudiada en mezclas de cultivos de linfocitos, con linfocitos irradiados y células presentadoras de antígenos. Los

linfocitos altamente purificados son incapaces de responder a los mitógenos en ausencia de un antígeno apropiado como; monocitos , células dendríticas, entre otros. Esto permite una adecuada evaluación de la actividad de los linfocitos T en ausencia de los monocitos supresores. Los linfocitos T de los pacientes con EH tienen una disminución de la proliferación en cultivos de linfocitos mezclados en respuesta al estímulo de Con-A en presencia de células L428, o células presentadoras de antígenos cuando se compara con los linfocitos T normales.¹⁵ La proliferación de los linfocitos T esta aminorada en los pacientes con estadios avanzados (linfadenopatía mediastinal o estadios IIIB y IV).; esto es indicativo de una alteración, que corresponde a una anormalidad de los linfocitos T en estos pacientes. En cambio los pacientes con enfermedad localizada poseen una respuesta proliferativa normal de los mitógenos de las células T; por lo tanto el daño en la inmunidad celular que muestran corresponde a un incremento de la sensibilidad a los monocitos supresores y las células T supresoras.¹⁵

El mecanismos en el cual se encuentra incrementada la sensibilidad de los linfocitos T supresores y de los monocitos por un defecto en las células T que se observa en estadios avanzados se desconoce y se ha relacionado con un defecto en la producción de interleucina IL-2. Por lo tanto la producción de IL- 2 por los leucocitos mononucleares de los pacientes con EH se ha medido con niveles de timidina incorporados a murina en la línea de los linfocitos T. La producción de la IL-2 esta reducida de manera significativa en los pacientes con EH comparado con los controles¹⁶. Ford demostró que la reducción en la

producción de IL-2 se correlaciona con una disminución de la respuesta mitógena y una falla en la respuesta de hipersensibilidad cutánea.¹⁶

Los receptores solubles de IL-2 circulantes se presentan en exceso en pacientes con enfermedad de Hodgkin cuando es comparado con personas sanas.¹⁷ Estos receptores circulantes de IL-2 se unen a esta última interfiriendo con la estimulación dependiente de las células T y de las células Natural Killer (NK). La síntesis de IL-2 puede estar disminuida como resultado de un desarreglo en la supresión de la transcripción de un gen y puede estar suprimida por efectos aunados a otras células como son monocitos supresores y células T supresoras, esto puede que se deba a que existan alteraciones genéticas no descritas hasta el momento. A diferencia de lo que ocurre con la IL-2, la producción de IL-1 es normal en los pacientes con EH.^{16, 17, 18}

Las colonias formadoras de linfocitos T puede estar reducidas en cuanto al número o alteradas, en los pacientes con EH. La inhabilidad para desarrollar una prueba cutánea de sensibilidad para los neoantígenos cuando los pacientes se encuentran en remisión puede estar aunada a un defecto en la unidad formadora de colonias. Numerosos estudios indican que hay una anérgia completa de un 12% a un 25% en pacientes no tratados cuando se les realiza 6 antígenos intradérmicos, existiendo una ausencia de respuesta al dihidroclorobenceno. Además se ha observado que los pacientes con estadios avanzados (III o IV) no tienen una adecuada respuesta en un porcentaje mayor.¹⁸

La alteración celular que existe en la enfermedad de Hodgkin puede ser el resultado de la neoplasia. A la inversa, un defecto genético inherente resulta en un defecto de la inmunidad celular que permite el desarrollo de la EH. Esta hipótesis ha adquirido importancia al implicar el posible rol de un virus transformador que inicia un proceso maligno.¹⁸

Por lo anterior se ha observado que los pacientes cursan con una mayor incidencia a presentar infecciones por patógenos oportunistas incluyendo hongos, virus (herpes simple, infección por *varicela zoster*, *citomegalovirus*, y por *Epstein Barr*) y *M.tuberculosis*.⁸ como consecuencia de la alteración en la inmunidad celular. Cazza, et. al, compararon la prevalencia de complicaciones infecciosas en los pacientes con enfermedad de Hodgkin y otros linfomas. Las infecciones virales, por hongos y por *Pneumocistis jiroveci* forman parte de estas complicaciones. Observando que las infecciones por HVZ, CMV y *cryptococcus sp.* son mas frecuentes en los pacientes con Hodgkin.

La tuberculosis constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. Se trata de un problema de salud Mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. El resurgimiento de la Tuberculosis se ha imputado al incremento en la incidencia del virus de la inmunodeficiencia humana.¹⁹ Debido a que el VIH afecta las células clave en la defensa contra *Mycobacterium tuberculosis*, como son los linfocitos T y macrófagos, por lo tanto los pacientes con deficiencia en la inmunidad celular, presentan mayor riesgo de infección primaria o reactivación por Tb²⁰

En México, la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública, ocupa el tercer lugar entre los de mayor mortalidad para América Latina.²¹

Mycobacterium tuberculosis pertenece a la familia de las micobacterias, es un aerobio obligado, un bacilo intracelular que puede crecer dentro o fuera de las células. Los focos primarios se localizan básicamente en pulmón por inhalación, en el intestino por ingestión, en la piel por contacto directo. Sin embargo la ruta de adquisición primaria de tuberculosis es a través de inhalación del bacilo, siendo fagocitado por los macrófagos alveolares, desde el sitio original de depósito el bacilo, es transportado a los nódulos linfáticos, y al torrente sanguíneo, diseminándose a través del cuerpo. E iniciando una respuesta celular mediada por linfocitos T, dentro de la segunda y octava semana de primoinfección.²² La patogénesis de la infección dependerá de la capacidad bacteriostática del macrófago y de la virulencia del bacilo tuberculoso.²³

Un número significativo de pacientes no logran eliminar la micobacteria, la cual persiste dentro de los granulomas, hasta que la inmunidad mediada por células se ve alterada. Ocasionando la reactivación, la cual se caracteriza por la presencia de inflamación severa, necrosis caseosa, formación cavitaria.²⁴

La inmunidad de la Tb es mediada por células de manera primaria, la célula clave es el linfocito T y los macrófagos activados. El rol de los polimorfonucleares y la inmunidad humoral aún no se conoce con claridad. Las células T reconocen el antígeno HLA clase 2 en la superficie de los macrófagos y son activados por monocinas, IL-1. Las células T activadas secretan diferentes linfocinas incluyendo IL 2 interferón gama, factor activador de macrófagos y factor inhibidor de la migración de macrófagos. Esto resulta en activación de los macrófagos y por lo tanto eventualmente en la formación de

granulomas. Los macrófagos activados incrementan su tamaño, debido a un aumento en el número de mitocondrias, lisosomas, enzimas lisosómicas, y producción de superóxido, lo cual le confiere al macrófago la habilidad para destruir y digerir a las micobacterias. Se debe enfatizar que la especificidad en la inmunidad celular reside en la células T y no en los macrófagos.²⁴

Se han realizado estudios, en ratones timectomizados, en los cuales se ha demostrado que en la tuberculosis hay una disminución de la cuenta de CD4 y en menos cantidad de CD8.²⁵

Se han observado las siguientes anomalías en los linfocitos T, asociado a deficiencias en la inmunidad celular: disminución en las células cooperadoras y en el número de CD4⁺ periféricas, disminución en la expresión del receptor de IL-2, quimiotaxis deficiente, actividad anormal de células asesinas naturales (NK), defectos funcionales intrínsecos en los linfocitos T para prevenir la expansión clonal normal de células CD4⁺ y CD8⁺.^{26, 27}

Dentro de las pruebas diagnósticas se encuentra la prueba cutánea con tuberculina, el cual es considerado como el principal método diagnóstico para la infección por tuberculosis. Aunque interpretar las reacciones conlleva un importante grado de variabilidad.²⁷ Una reacción de hipersensibilidad retardada a la tuberculina puede ser secundaria a infecciones previas con M. Tuberculosis, por micobacterias no tuberculosas ó antecedente de vacunación con BCG. La induración mayor de 5 mm o mayor es considerada positiva en personas con sospecha de infección por VIH, contacto reciente con M, TB. La induración mayor de 10mm, es considerada positiva en inmigrantes de países en vías de desarrollo, en usuarios de drogas intravenosas, residentes de

instituciones mentales, y personas con terapias antituberculosas. La induración mayor de 15mm o mayor es considerada positiva en el resto de la población ²⁸. Se ha observado que en pacientes con cuentas de CD4⁺ menores a 500/mm³ presentan anérgia a la prueba de tuberculina.

Cuando se sospecha de tuberculosis pulmonar, se deben obtener radiografías posteroanteriores y laterales. En la tuberculosis primaria los hallazgos que pueden observarse son: complejo primario, infiltrado en parénquima pulmonar, en el segmento apical posterior (85%), derrame pleural en el 20%. Sin embargo el involucro de la vía aérea es menos frecuente en adultos en comparación con los niños. La diseminación hematogena se caracteriza por lesiones nodulares finas, difusas y de tamaño uniforme que se observan en la radiografía de tórax como patrón miliar. En contraste los hallazgos en pacientes con inmunosupresión avanzada pueden ser de adenopatía intratorácica (59%), infiltrado localizado (29%) y ausencia de cavitación (54%). Los hallazgos de adenopatía hiliar, cavitación, derrame pleural, pueden observarse también en infecciones por citomegalovirus y *perumocystis carinii*.

Cuando se sospecha tuberculosis pulmonar, se deben tomar muestras de esputo durante tres días consecutivos. La cantidad apropiada de muestra es de 5 a 10ml, cuando no es posible que los pacientes expectoren, es posible inducir la producción de esputo mediante nebulización con solución salina hipertónica y de no ser efectiva se deberá realizar la toma de muestra mediante broncoscopia, por lavado bronquial. En niños incapaces de expectorar el lavado gástrico representa la mejor alternativa para la toma de muestras.²⁹

El estándar de oro es el aislamiento por cultivo, sin embargo se necesitan de 3 a 6 semanas para el crecimiento y otras 3 ó 4 semanas para la sensibilidad, lo que representa una desventaja importante, en cuanto a inicio oportuno de tratamiento. Por lo que el uso de nuevas técnicas diagnósticas como PCR, y ELISA, pueden ser extremadamente útiles en el diagnóstico.³⁰

Por todas las anomalías mencionadas tanto en pacientes con linfoma de Hodgkin se puede considerar que existe un riesgo incrementado de presentar Tb, debido a que los pacientes con EH presentan una disminución de la respuesta celular lo que puede predisponer a un incremento de riesgo en la adquisición de tuberculosis.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿ES FRECUENTE LA ASOCIACION DE LINFOMA DE HODGKIN Y TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIATRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA?

JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia que ocupa el 4º lugar en frecuencia como causa de cáncer infantil en nuestro país. Dentro de su patogenia se caracteriza por la presencia de alteraciones en la inmunidad tanto humoral como celular. Las alteraciones inmunológicas de tipo celular aumentan el riesgo de estos pacientes para presentar infecciones por agentes intracelulares entre los que destacan los virus y las micobacterias. Por lo anterior es importante conocer la asociación entre linfoma de Hodgkin y de Tuberculosis ya que ambas entidades ocupan un alto índice de incidencia en nuestro país.

OBJETIVO

- 1) Describir la frecuencia de M. Tuberculosis en pacientes con Enfermedad de Hodgkin
- 2) Describir la presencia de factores potencialmente asociados con el desarrollo de enfermedad de Hodgkin y tuberculosis.

HIPOTESIS.

- 1) Existe una relación entre los pacientes con EH y Tb. ⁸
- 2) La presencia de Hodgkin en estadios avanzados (Estadio III) constituye un factor clínico y estadísticamente significativo para el desarrollo de Tb.

MATERIAL Y MÉTODO.

Tipo de estudio

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

Población objetivo

Menores de 18 años de edad con diagnóstico de EH.

Población elegible

Menores de 18 años de edad con diagnóstico de EH, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, desde 1975 a el 2004 en el Departamento de Oncología

Criterios de Inclusión

1. Edad menor de 18 años
2. Cualquier genero
3. Portador de Enfermedad de Hodgkin
4. Criterios clínicos y bacteriológicos para corroborar o descartar Tuberculosis
Criterio absoluto se tomara únicamente como diagnóstico de certeza el cultivo y la visualización directa del bacilo ácido alcohol resistente **en estudio histopatológico.**

Los criterios de sospecha para Tb fueron: cuadro sugestivo de tuberculosis apoyados en datos clínicos, COMBE, radiografía tórax sugestiva de

enfermedad por Tb., inmunoalérgico (PPD), tinción Ziehl Neelsen. PCR, ELISA.

Los criterios que se tomaron para el diagnóstico de tuberculosis se fundamentaron en la sensibilidad y especificidad de cada una de las pruebas antes descritas.

a) PPD : detecta un 95% de los pacientes infectados ante la administración de la primera dosis; (Esto varía en pacientes inmunocomprometidos ya que pueden no tener reacción)

B) Tinción de Ziehl Neelsen: teniendo una sensibilidad del 60%, los factores que influyen la sensibilidad son el tipo de especie, la eficacia del procedimiento, la concentración de esta y el tipo de tinta.

c) PCR sensibilidad del 70% y especificidad del 80%.

Los incisos a, b y c se han tomado en paciente inmunocompetentes y varía en pacientes inmunocomprometidos. Nosotros únicamente consideramos para el diagnóstico, el cultivo.

Criterios de Exclusión

1. Expedientes incompletos.
2. **Pacientes que por biopsia de ganglio resultaran negativas para enfermedad de Hodgkin.**

Descripción del estudio

Se seleccionaron expedientes clínicos de los paciente con EH sin importar el estadio, en los 30 años del hospital, sin importar el esquema quimioterapéutico proporcionado. **Se identificaron pacientes con sospecha clínica de tuberculosis de acuerdo a los siguientes criterios:** combe, radiografía de tórax, inmunoalérgico (PPD), cuadro clínico, BARR, ELISA, PCR y cultivo. Se utilizó una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para este protocolo con la siguiente información: edad, género, fecha de diagnóstico de EH, fecha de diagnóstico de Tb, método diagnóstico de Tb, fase de tratamiento y estado actual.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Edad: se presenta en años al momento del diagnóstico de EH y de Tb.

Genero: masculino y femenino

Enfermedad de Hodgkin: Linfoma de células B con afección ganglionar.

Tuberculosis: Enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium*, siendo producida por dos especies *M. Tuberculosis* y *M bovis*

Variables del estudio

Independiente: Pacientes con enfermedad de Hodgkin de acuerdo a diagnóstico histopatológico sin importar el estadio.

Dependiente: pacientes con tuberculosis de acuerdo a cuadro clínico, COMBE, radiografía de tórax, PPD, BARR, cultivo y diagnóstico histopatológico.

Cálculo del tamaño de la muestra.

Se realizó un cálculo del tamaño de la muestra a través de una comparación de proporciones obteniendo un número de muestra de 108 pacientes para obtener un poder del 80% con un valor α de 0.05 se determinara la supervivencia del grupo a través del método de Kaplan Meier y se compara el grupo de Tb con el grupo sin Tb ajustado a través del Test de Cox.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una descripción de las variables epidemiológicas a través de la descripción de frecuencias así como un resumen de las mismas a través de valores porcentuales, valor máximo y mínimo y mediana. Los resultados se presentaran en tablas de frecuencias y porcentajes y gráficos de barras. La asociación entre la variable dependiente e independiente se realizara un análisis multivariado con prueba de regresión logística para evaluar la influencia de otras variables sobre la asociación entre las variables dependiente e independiente.

ÉTICA;

El paciente en estudio se apegara a los principios de la buena práctica clínica, mantendremos la confidencialidad de la identidad de los individuos incluidos.

CRONOGRAMA

Agosto-septiembre: realización de protocolo y presentación al comité de investigación del INP

Septiembre-octubre: captura de información y análisis estadísticos de los datos.

Octubre-noviembre: presentación de la información.

RESULTADOS

Se revisaron 120 expedientes con EH. De los cuales 90 fueron hombres y 30 mujeres.

De los 120 pacientes en 6(5%) previamente se había sospechado de tuberculosis, 114 (95%) no habían tenido datos compatibles con Tb. De los 6 en los que se sospecho de tuberculosis solamente 3 (2.5%) habían recibido tratamiento previo con antifímicos. De todos de pacientes estudiados 3 (2.5%) de estos tenían combe positivo, 39 (32.5%) fueron negativos y en el resto de los pacientes 78 (65%) no se interrogo.

La aplicación del PPD en 93(77.5%) pacientes no se realizó, en 1 (.83) fue positivo, en 26 (21.6%) fue negativo.

No se interrogo sobre la aplicación BCG en 8 (6.6%) pacientes, en 101(84%) pacientes se aplico y en 11(9.1%) pacientes no se aplico..

La radiografía de tórax en 108(90%) pacientes fue normal, en 11(9.1%) fue sugestiva de tuberculosis y en 1(.83%) pacientes fue positiva para tuberculosis.

Se realizó PCR en 5 (4.1%) pacientes de los 120, de los cuales 1 fue positiva y 4 fueron negativos.

El cuadro clínico en 100(83.3%) pacientes fue negativo y en 20 (16.6%) fue sugestivo, por lo tanto en estos pacientes se sospecho de tuberculosis.

A los 20 pacientes en los que se sospecho de tuberculosis se les realizaron los siguientes estudios:

1. Se realizo tinción de Ziehl Neelsen en los 20 pacientes que se sospecho de tuberculosis con los siguientes resultados, los 20 (100%) resultaron fueron negativos. El aislamiento de las muestras se realizo en jugo gástrico 9, en orina 5, esputo 5, lavado bronquioalveolar 5, el número de tinciones que se hicieron en cada paciente variaron de 1 a 9 teniendo como moda 3, en promedio 4 tinciones.

El estudio histopatológico se hizo en biopsia de ganglio en 19 pacientes de los 20 en los que se sospecho de los cuales :17 (85%) fueron negativos, en 2 (10%) fue positivo y en 1 (84.16)% no se realizo.

El cultivo se realizo en los 20 pacientes de los cuales en 3(15%) fueron positivos , 17 (85%) fue negativo.

El ELISA se hizo en 2 pacientes siendo positivo en 1(5%), en 1(5%) fue negativo.

De los 20 pacientes 3 (15%) pacientes tuvieron tuberculosis por lo que se les dio tratamiento a los 3 (100%) pacientes, no se reporto abandono de tratamiento en ninguno de los pacientes que se inicio este. El esquema antifimico fue en los 3 pacientes con tres antifimicos.

De los 3 pacientes que tuvieron tuberculosis contaban con los siguientes datos:

El primer paciente de sexo masculino , 120 días de vida al momento del diagnóstico, el estadio IIIb, contaba con los siguientes estudios para Tuberculosis ; no tenía historia previa de tuberculosis, combe negativo, PPD negativo, BCG no aplicada, con cuadro clínico sugestivo de tuberculosis, se realizo tinción ZH fue negativo esto fue en jugo gástrico 4 muestras, , la radiografía de tórax positiva para Tb, el diagnóstico histopatológico fue positivo para Tb y se tomo como criterio absoluto el cultivo positivo, PCR y ELISA negativos, se inicio tratamiento con triple antifimico, actualmente se encuentra en vigilancia sin modificar la sobrevida del paciente.

2) El segundo paciente de sexo femenino, 120 días de vida, en estadio IV b , no contaba con historia previa de tuberculosis, el combe era negativo , PPD negativo, BCG aplicada, con cuadro clínico sugestivo de tuberculosis, se realizo la tinción ZH fue negativo esto fue en jugo gástrico 3 muestras, , la radiografía de tórax con sugestiva de tuberculosis , diagnóstico histopatológico negativo, el cultivo fue positivo para tuberculosis, PCR positiva, ELISA positiva se inicio tratamiento antifimico con triple esquema sin presentar alguna complicación el paciente se encuentra actualmente en vigilancia.

3) El tercer paciente fue de sexo masculino, con 192 días de vida , en estadio IV b, no contaba con historia previa de tuberculosis, el combe era negativo , PPD negativo, BCG aplicada, con cuadro clínico sugestivo de tuberculosis, se realizo, la tinción ZH negativa, la radiografía de tórax con sugestiva de tuberculosis, el diagnóstico histopatológico se reporto positivo, el cultivo fue positivo. PCR no se realizo , ELISA no se realizo.

Edad	Sexo	Estadio	si habian tenido tb	recibido tx anteriormente	Combe	PPD	BCG	Tinción	Localización	No. Tinciones	Radiografía	Dx Histopatológico	R=	PCR	ELISSA	TX TB	Esquema	Edo actual EH
60	0	IIIb	2	2	2	2	1	2	2,3	6	2		2	2	0	0	0	3
72	1	IIIA	2	2	0	2	1	2	4	3	1		2	2	0	0	0	3
144	0	IIIb	2	2	2	1	0	2	4	2	2		2	2	2	0	0	3
12	0	IVb	2	2	2	2	1	0	0	0	1		0	0	0	2	0	3
96	0	IIIb	2	2	0	0	1	2	4	2	2		2	2	0	0	0	3
108	1	IIb	2	2	0	0	2	2	2	3	1		2	0	0	0	0	3
72	1	IIIb	2	2	2	2	2	2	1,4	1	1		2	2	0	0	0	3
58	0	Iva	2	2	2	2	1	2	1,2	3	1		2	2	0	0	0	3
144	0	IIa	1	2	0	0	1	2	2	1	1		0	2	0	0	0	3
120	0	IIIb	2	2	2	2	1	2	1	4	3		1	1	0	0	1	3
44	0	Ia	1	1	2	2	1	2	3	3	1		2	2	0	0	0	3
132	0	IIIb	2	2	2	2	1	2	1,2	3	2		2	2	0	0	0	3
48	0	IIIb	2	2	0	2	1	2	1,2,3	6	2		2	2	0	0	0	3
120	1	IVb	1	2	2	2	1	2	1,3	2	2		1	1	1	1	1	3
167	0	IIIb	2	2	0	2	1	2	1,2	6	2		2	2	0	0	0	1
96	0	IIA	2	2	2	2	1	2	3	4	2		2	2	2	2	0	3
103	0	Ia	2	2	2	2	1	2	4	3	2		2	2	2	0	0	3
106	0	IVb	2	2	2	2	1	2	1	4	1		2	2	0	0	0	3
192	0	IVb	2	2	2	2	1	2	1,4	3	2		2	1	0	0	1	6
180	0	IVB	2	2	2	2	1	2	1,4	3	2		2	2	0	0	0	3

Tabla 1 Pacientes en los que se sospecho de tuberculosis

La edad esta expresada en meses , sospecha de tb al igual que si recibio tratamiento :1 si 2 no, Combe , PPD , BCG 0 No realizado 1 positivo 2 negativo , lugar obtención de la muestras 1 jugo gástrico 2 orina 3 esputo 4 lavado bronquial, radiografía 1 normal 2 sospecha de tb 3 positiva para tb , cultivo 1 positivo 2 negativo, diagnóstico histopatológico 0 no necesario 2 negativo 1 positivo., PCR y ELISA 0 no amerito 1 positivo 2 negativo , tratamiento de Tb 0 no amerito 1 si 2 abandono esquema 1 rinfampicina , etambutol, isoniazida y pirazinamida 2 rinfampicina ,isoniazida y pirazinamida

Edad	Sexo	Estadio	si habian tenido tb	recibido tx anteriormente	Combe	PPD	BCG	Sospecha de TB	Tinción	Localización	No. Tinciones	Radiografía	Dx Histopatológico	Cultivo	PCR	ELISSA	TX TB	Esquema	ESTADO ACTUAL EH
120	0	IIIb	2	2	2	2	1	1	2	1	4	3	1	1	0	0	1	2	3
120	1	IVb	1	2	2	2	1	1	2	1.3	2	2	1	1	1	1	1	2	3
192	0	IVb	2	2	2	2	1	1	2	1.4	3	2	2	1	0	0	1	2	6

Tabla 2 Pacientes en que fueron positivo para tuberculosis

La edad esta expresada en meses , sospecha de tb al igual que si recibio tratamiento :1 si 2 no, Combe , PPD , BCG 0 No realizado 1 positivo 2 negativo , lugar obtención de la muestras 1 jugo gástrico 2 orina 3 esputo 4 lavado bronquial, radiografía 1 normal 2 sospecha de tb 3 positiva para tb , cultivo 1 positivo 2 negativo, diagnóstico histopatológico 0 no necesario 2 negativo 1 positivo., PCR y ELISA 0 no amerito 1 positivo 2 negativo , tratamiento de Tb 0 no amerito 1 si 2 abandono esquema 1 rinfampicina , etambutol, isoniazida y pirazinamida 2 rinfampicina ,isoniazida y pirazinamida

GRAFICOS

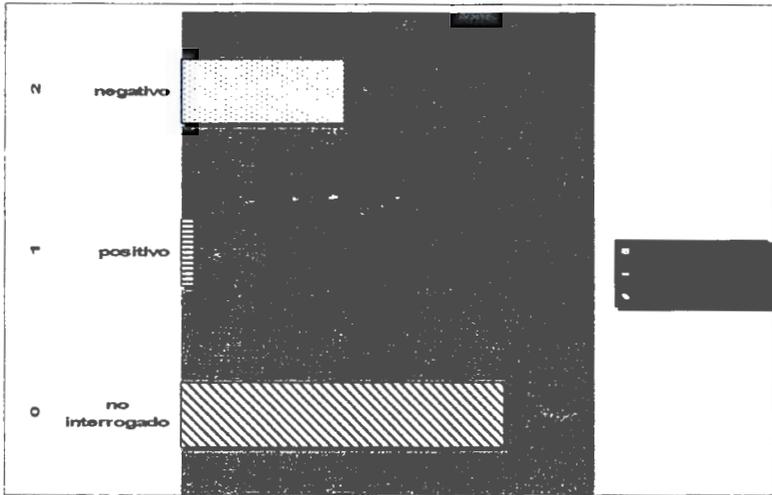


FIG1.1 Paciente con EH en los que se les interrogo el COMBE

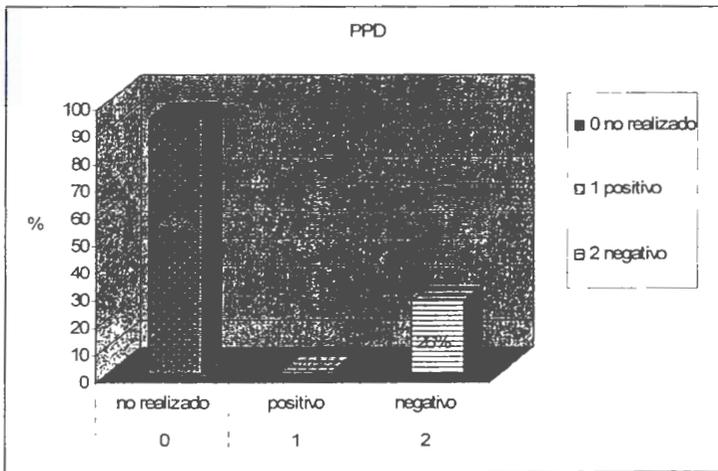


Fig 1.2 Pacientes con EH en los que se les aplico PPD y el resultado.

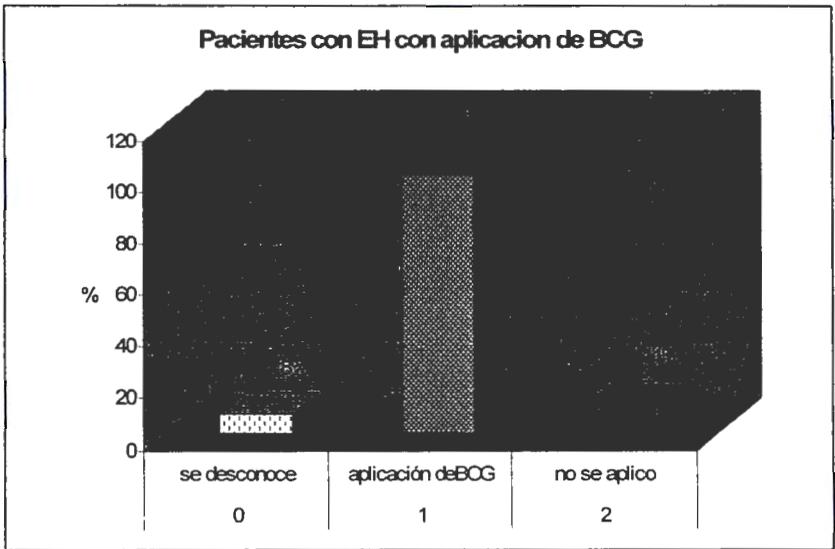


Fig.3.3 Paciente en los que se les interrogo acerca de la aplicación de la vacuna BCG

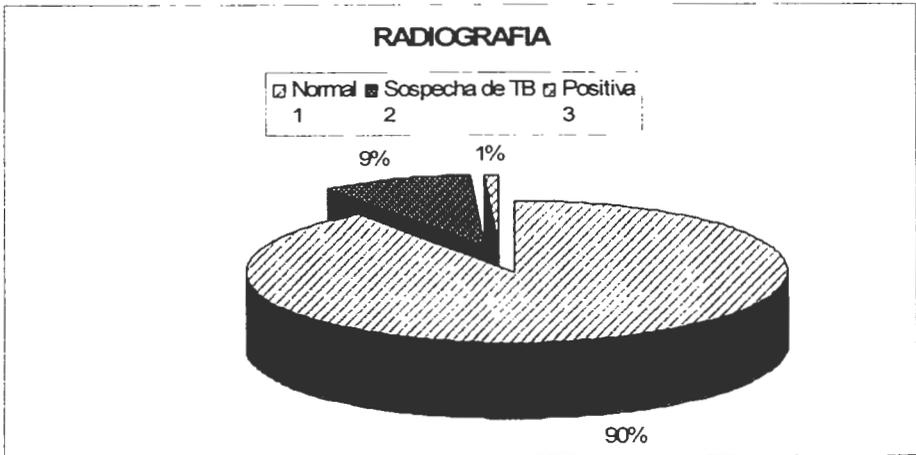


Fig.1.4 Paciente con EH y resultado de la radiografía de tórax.

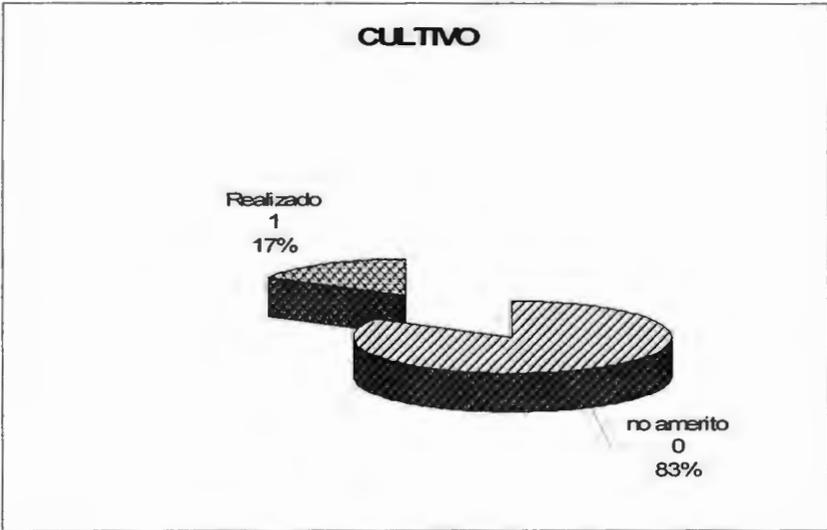


Fig 1.5 Paciente con EH en los que se les realizo cultivo por sospecha.

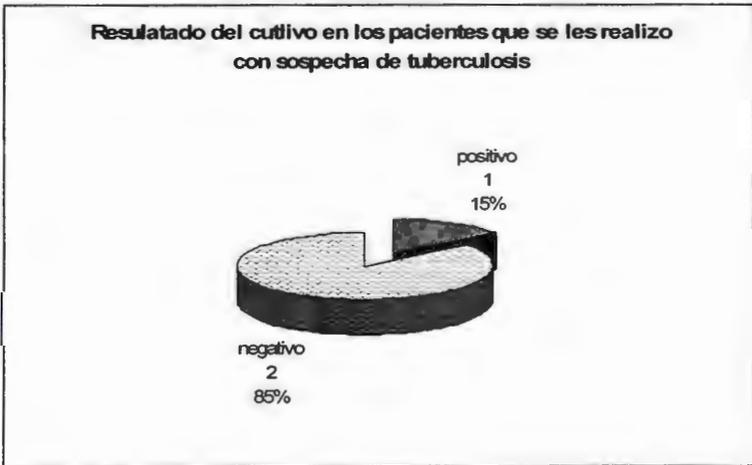


Fig1.6 resultado del cultivo realizado en los pacientes con sospecha de tuberculosis

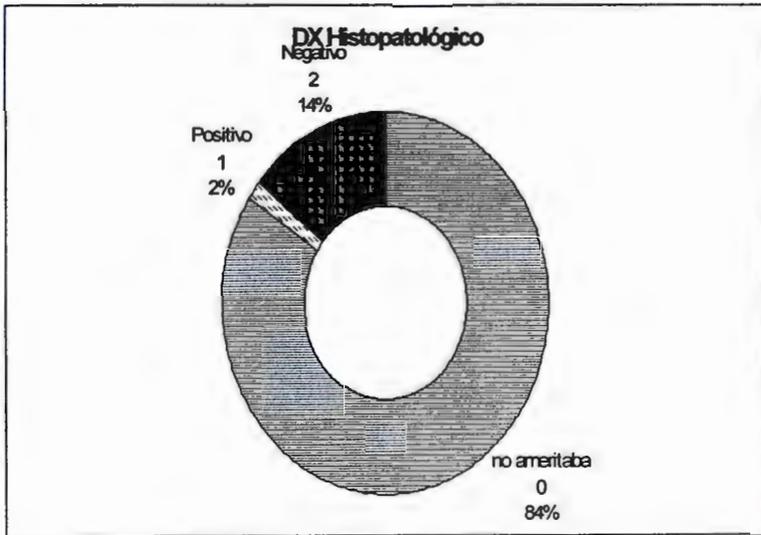


Fig1.6 Paciente con EH en los cuales se les realizo estudio histopatológico y el resultado de este en los que se sospecho



DISCUSION

Los pacientes con Enfermedad de Hodgkin muestran una deficiencia de la respuesta celular sin importar el estadio lo cual les hace más propenso a infecciones por virus, hongos , y micobacterias dentro de las que cabe destacar tuberculosis , En nuestro medio la tuberculosis sigue siendo una patología frecuente se estima que existen 8 millones de casos por año de esta patología, reportandose esto en pacientes con inmunidad intacta, sin embargo la gran incognita esta en los pacientes con EH, ya que pese a los estudios realizados Linch DC, Berliner N, O'Flynn K , donde mencionan pacientes que no los pacientes con EH, en todos los estadios, exhiben un defecto inmune caracterizado por una disminución importante de la inmunidad celular, teniendo la inmunidad humoral relativamente intacta(en aquellos que no han recibido tratamiento) manifestando la falla en la inmunidad celular como una falta de respuesta de hipersensibilidad.⁶

Sin embargo pese a los estudios que han tratado de realizar donde se demuestra las alteraciones en la inmunidad celular

CONCLUSIONES

La asociación entre enfermedad de hodgkin y tuberculosis es menos del 3% lo que desecha que esta patología sea frecuente en los pacientes con EH. Además es importantes saber cual es el riesgo de los pacientes con EH para tener tuberculosis , cuales son los factores asociados que predisponen para

cursar con tuberculosis , lo cual debe de ser motivo de estudios futuros, en los cuales se vean todos los factores que se puedan asociar a Hodgkin y tuberculosis .

A diferencia de lo que suponíamos al inicio de nuestra investigación en el INP no es frecuente que los paciente con EH cursen con tuberculosis pese a que esta patología es frecuente.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

ANEXO 1

1. Numero de expediente _____
2. Edad en meses _____
3. Estadio _____
4. Fecha de diagnóstico _____
5. Estado actual _____
6. Fecha de ultima consulta _____

7. Sexo 1 fem 2 masc
8. Neumonías 1 si 2 no
9. Sospecha de previamente tb 1 si 2 no
10. Recibió tratamiento tb 1 si 2 no
11. Combe 0 no realizado 1 positivo 2 negativo
12. PPD 0 no realizado 1 positivo 2 negativo
13. BCG 0 se desconoce 1 aplicado 2 no aplicado
14. cuadro clinico 0 sugestivo 1 positivo 2 negativo
15. fecha de sospecha de cuadro clínico.
16. sospecha de tuberculosis 1-si 2 no
17. acido alcohol resitente 0 no realizado 1 positivo 2 negativo
18. Si es positivo

i. Numero de tomas positivas

ii. Lugar de obtención de la muestra

1, jugo gástrico, 2. orina 3 esputo 4 lavado bronquial.

19. Si es negativo

i. Numero de muestras negativas

ii. Lugar de obtención de las muestras

20. Tinción Ziehl Neelsen 0 no realizada 1 positiva 2 negativa

Lugar de obtención de la muestra

1, jugo gástrico, 2. orina 3 esputo 4 lavado bronquial.

Número de tinciones.

14. Radiografía 1 normal 2 sospecha tuberculosis 3 positiva para tb

21. Cultivo 0 no realizado 1 si

22. resultado del cultivo 0 no realizado 1 positivo 2 negativo

19 . Diagnóstico histopatológico

0 no realizado 1 positivo 2 negativo

20. PCR 0 no realizada 1 positiva 2 negativa

23. ELISA

0 no realizado 1 positivo 2 negativo

24. tratamiento de tb

0 no amerita 1 si 2 abandono

25. tratamiento de tuberculosis

0: no amerita

1.rifampicina etambutol isoniazida y pirazinamida

2.-rifampicina isoniazida pirazinamida

24. estado actual 1 tx 2 recaida 3 vigilancia 4 falla al tratamiento 5 defunción

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Kumar pk, Penny R : Cekk-mediated immune deficiency in Hodgkin`s disease. Immunol Today 3:269-272 1982.
- ² Aisenberg Ac, Leskowitz S: Antibody formation in Hodgkin`s disease N . Engl J MED 268:1270-1272, 1963
- ³ Bjorkholm M , Wedelin C, Holm G,et al: Immune status of untreated patients with Hodgkin`s disease and prognosis. Cancer Treat Rep 66:701-709,1982.
- ⁴ Ruco Lp Procopio A Uccini S et al: Natural Killer Activity in spleens and lymfnodes from patients with Hodgkin disease Cancer Res 42:2063-2068 1982.
- ⁵William J Pao MD and Larry E. Kun: Hodgkin`s Disease en Children. Hematology Oncology clinics of North America.
- ⁶ Linch DC, Berliner N, O`Flynn K , et al Hodgkin-cell leukaemia of B cell origin. Lancet 1: 78-80,1985.
- ⁷ Sundeen J, LIPFROD e, Uppenkamp M et al : Rearanged antigen receptor genes in Hodgkin`s disease. Blood 70:96-103, 1987.
- ⁸ Harris NL, Gang DL, Quay SC et al: Contamination of Hodgkin`s disease cell cultures. Nature 289: 228-230, 1981.
- ⁹ Jandl JH: Blood: Textbook of hematology. Boston, littke Brown, 1987, p 853
- ¹⁰ Zamboff KW, Reeves WG, Poiesz BJ, et al : Mechanism of impaired Tcell response to mitogen in Hodgking `s disease . Proceedings of AACR, Baltimores , Waverly , 1042 , 1984.

¹¹ Posner MR, Reinherz EL, Breard J, et al: Morphologic, immunologic, enzyme histochemical and chromosomal analysis of a cell line derived from Hodgkin's disease. *Cancer* 55: 683-690, 1985.

¹² Fisher RI, Cossman J, Dile V et al: Implication of persistent T cell abnormalities for etiology of Hodgkin disease. *Cancer Treat Rep* 66: 681-687, 1982.

¹³ Fisher RI, Vanhaelen CP, Bostick F: Increased sensitivity to normal adherent suppressor cell in untreated advanced Hodgkin's disease. *Blood* 57:830-835, 1981.

¹⁴ Vanhaelen CP, Fisher RI: Increased sensitivity of lymphocytes from patients with Hodgkin's disease to concanavalin A induced suppressor cells. *J Immunol* 127: 1216-1220, 1981.

¹⁵ Fisher RI, Bates SE, Bostick-Bruton F, et al: Neoplastic cells obtained from Hodgkin's disease function as accessory cells for mitogen induced human T cell proliferative responses. *J Immunol* 132: 2672-2677, 1984.

¹⁶ Ford RJ, Tsao J, Kouttab NM, et al: Association of an interleukin abnormality with cell defect in Hodgkin's disease. *Blood* 64: 386-392, 1984.

¹⁷ Mukopadhyaya R, Advani SH, Gangalk SG: Functional evaluation of T lymphocytes from peripheral blood and spleens in Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 56: 800-802, 1987.

¹⁸ Casazza AR, Dubai CP, Carbone PP: Infection in lymphoma. *JAMA* 197:118-124 1996³⁰William J, Pao MD, Larry E: Hodgkin's Disease in Children: *Hemat Oncol* 3(2):345-363, 1989

-
- ¹⁹Papadaki T, Stamatopoulos K: Hodgkin Disease immunopathogenesis: long-Staning questions, recent answers, further directions. *Trends Immunol*, 24 (9):508-511, 2003
- ²⁰Holm MD, Mellestedt MD, et al: Lymphocyte abnormalities in untreated patients with Hodgkin's Disease. *Cancer* 37(2):751-762, 1975
- ²¹ Hopewell PC: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infectios. *Semin Respir Infect* 2:111-122, 1989.
- ²² Barnes PF, Block AB, Davidson PT, et al: Tuberculosis in patients huir human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644-1650, 1991.
- ²³ Cano PG . Resultados del programa del control de la tuberculosis en el IMSS. *Salud Pú b. Méx.* 1975;V:XVII(s):877-879.
- ²⁵ Chaparas SD: Inmunity in tuberculosis. *Bull WHO* 4:447-462, 1982.
- ²⁴ Dannenberg AM Jr: Inmune mechanisms in the patogenesis of pulmonary tuberculosis. *Ren Infect Dis* 11:S369-S378, 1989.
- ²⁶ Parvarthi T, Lee B, et al: Mycobacterial infections inmunology, diagnostic strategies and techniques, treatments and problems. *Inmunol and Allerg Clin* 13:59-75, 1993
- ²⁷ Kaufman SHE: in vitro análisis of cellular mechanisms envolved in inmunity of tuberculosis. *Rev Infect Dis* 11:S448-S454, 1989.
- ²⁸ Bowen DL, Lane HC, Fauci AS: Immunopathogenesis of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 103:704-709, 1985
- ²⁹ Chaparas SD, Mc Vandiviere H, Koch G, et al: Tuberculin test. *Am Rev Respir Dis* 132:175-177, 1985

³⁰American Thoracic Society-Centres for Disease Control. Diagnostic Standard and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 142: 725-735, 1990

³¹ Promutius WF III, Rost J, Dennehy PH, et al: Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 16:222-226, 1997.



AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Con respecto al estudio frecuencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad de Hodgkin número 95- 2004 cabe señalar lo siguiente;

1. Se trata únicamente de un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.
2. En los que respecta a la referencia de la hipótesis 1 en donde se espera un 30% de pacientes con Tb y EH. Las referencias que se ponen describen que se hicieron estudios en pacientes con EH describieron que los pacientes tiene mayor riesgo de adquirir tuberculosis por la deficiencia celular que existe sin mencionar en que porcentaje. Por lo que decidimos no mencionarlo en la tesis en la hipótesis 1^a
3. No se esta buscando asociación de riesgo sino únicamente asociación clínica.
4. El criterio de certeza para tuberculosis será como absoluto el cultivo y la visualización directa de el bacilo acido alcohol resistente .

Y se señalara dentro de la investigación si el paciente se sospecho de tuberculosis y que estudios se realizaron, pero como se señalo lo que se tendrá en cuenta para el análisis será los criterios de certeza.

Sin más por el momento agradezco su atención

DRA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA TESISISTA

DR ALBERTO OLAYA INVESTIGADOR RESPONSABLE



BIBLIOGRAFIA ANEXA