

Data de Submissão: 01/03/2017
Data de Aprovação: 26/04/2017

ARTÍCULO ORIGINAL

Diagnóstico de la tuberculosis en niños: ¿cuál es el papel del hemograma y de las pruebas de actividades inflamatorias?

Diagnosis of tuberculosis in children: the role of hemogram and inflammatory markers

Tyane de Almeida Pinto¹, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni^{2,3}, Cristina de Oliveira Rodrigues⁴, Marssoni Deconto Rossoni^{3,5}, Tony Tannous Tahan^{2,4}

Palabras-clave:

contaje de células,
niño,
sangre,
tuberculosis.

Resumen

Se sabe que la tuberculosis infantil es una cuestión de salud pública mundial, sin embargo, descuidada en relación a su diagnóstico y tratamiento. Como la enfermedad en la infancia es paucibacilar la confirmación en laboratorio ocurre en la minoría de los casos. Siendo así, se utilizan criterios clínicos, epidemiológicos, radiológicos y de laboratorio para confirmación diagnóstica. Ese estudio revisó la literatura buscando como el hemograma y las pruebas de actividades inflamatorias podrían corroborar con ese diagnóstico. Hay pocos estudios en la literatura sobre ese tema, siendo descripto que el hallazgo más común, en relación con el hemograma es anemia de enfermedad crónica (normocrómica y normocítica), con leucograma inespecífico y plaquetosis. Tal vez lo que más ayude, para sospecha de ese diagnóstico, sea la ausencia de leucocitosis, común en un cuadro agudo pulmonar febril. Las pruebas de actividades inflamatorias son clásicamente elevadas, sin embargo algunos estudios cuestionan el valor del VHS como auxiliar en el diagnóstico de la tuberculosis. Otros parámetros de laboratorio requieren más estudios para tener utilidad comprobada en el rastreo y diagnóstico de la enfermedad en la infancia.

Keywords:

blood,
counting cells,
child,
diagnosis,
tuberculosis.

Abstract

It is known that childhood tuberculosis (TB) is a global public health problem, although the diagnosis and treatment of TB are neglected. Few cases are confirmed by laboratory tests because TB is paucibacillary in childhood. Therefore, clinical, epidemiological, radiological, and laboratory criteria are used for diagnostic confirmation. This study reviews the literature to determine the role of hemogram and tests of inflammatory markers in diagnosis. Few studies have addressed this subject and the most common findings in the hemogram are anemia of chronic disease (normochromic and normocytic) with a non-specific leukogram and platelet disorders. The most important factor in the clinical suspicion of TB may be the absence of leukocytosis, which is common in acute febrile respiratory illnesses. The levels of inflammatory markers are usually high, but some studies question the value of ESR for the diagnosis of TB. Future studies will help confirm the usefulness of other laboratory parameters in the screening and diagnosis of TB in children.

¹ Médico Residente en Infectología Pediátrica - Complejo Hospital de Clínicas, Universidad Federal de Paraná (CHC - UFPR).

² Médico del Servicio de Infectología Pediátrica del CHC - UFPR.

³ Profesor del Departamento de Medicina - Universidad Estatal de Ponta Grossa.

⁴ Profesor del Departamento de Pediatría - UFPR.

⁵ Profesor del Departamento de Clínica Médica - UFPR.

Dirección:

Andrea Maciel Oliveira Rossoni.

Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná. Rua Gen. Carneiro, nº 181, Alto da Glória. Curitiba - PR, Brasil. CEP: 80060-900

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública mundial. Cada año se notifican alrededor de 70 mil nuevos casos en Brasil con altas tasas de mortalidad en adultos y niños. Según datos del Ministerio de Salud (MS) de 2016, el coeficiente de incidencia de tuberculosis en el país presentó una reducción del 20,2% entre los años de 2006 (38,7/mil hab.) a 2015 (30,9/mil hab.) y el coeficiente de mortalidad fue reducido el 21,4% de 2004 (2,8/100 mil hab.) a 2014 (2,2/100 mil hab.)¹. A pesar de esos avances, hay todavía muchos retos para alcanzar la meta final de eliminación de la tuberculosis: reducción en el 90% de la tasa de incidencia y el 95% del coeficiente de mortalidad hasta 2035¹.

En 2016 la Organización Mundial de Salud divulgó estadísticas relacionadas a la edad pediátrica (menores que 15 años de edad), donde se estimó 1 millón de casos de tuberculosis en el mundo, lo que era equivalente al 10% del total de casos, con 210.000 defunciones en 2015². En los países de alta carga, como Brasil, se estima que la ocurrencia de tuberculosis en menores de 15 años sea superior al 10% del total de casos³; sin embargo, de acuerdo a los datos reportados por el MS de Brasil en 2016 entre los casos notificados en el país, apenas el 3,2% del total de casos fueron en niños⁴.

A pesar de los niños ser responsables del 10 al 20% de la carga global de tuberculosis en el mundo, son todavía descuidadas en lo que se refiere al diagnóstico y formulaciones terapéuticas adecuadas³.

Los casos de tuberculosis en pediatría son subnotificados probablemente debido a dificultad en su diagnóstico. Como la tuberculosis en la infancia es paucibacilar, con dificultad en la confirmación de laboratorio, su diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, epidemiológicos, radiológicos y de laboratorio. La combinación de algunos de esos criterios es normatizada en Brasil por un score de puntos, el cual define probabilidades del cuadro ser debido a la tuberculosis, orienta la terapéutica o investigación de nuevas patologías⁵.

Entre los criterios, los más utilizados en el diagnóstico son los síntomas clínicos sugestivos de la enfermedad, el historial de contacto con adulto bacilífero, la prueba tuberculínica reactiva y las alteraciones radiológicas. Los exámenes de laboratorio complementarios inespecíficos no son criterios diagnósticos para la enfermedad, sin embargo resta la duda: ¿podrían ser auxiliares en el diagnóstico?

De esta forma, este artículo se propone a revisar la literatura y describir las implicaciones que el hemograma y las pruebas de actividades inflamatorias presentan en el diagnóstico de la tuberculosis en niños.

ALTERACIONES DE LABORATORIO - HEMOGRAMA

Varias alteraciones hematológicas se han descrito en asociación con la tuberculosis. El hallazgo más común es la

anemia de enfermedad crónica, normocrómica y normocítica⁶, así como el número total de las hemáties, que se encuentra disminuido⁷.

El leucograma es variado, pudiendo presentar: neutropenia, leucopenia, linfopenia, linfocitosis, leucocitosis y monocitosis⁶. En los casos más agudos puede surgir linfopenia y en la evolución, monocitosis. Tal vez lo que más ayude sea la ausencia de leucocitosis importante en un cuadro agudo pulmonar, lo que podría llevar a pensar en la tuberculosis. Sin embargo, debido a la falta de especificidad de esas alteraciones, son de poca ayuda para el diagnóstico⁸.

En relación con las plaquetas hay una asociación de trombocitosis con tuberculosis en actividad^{6,9}. Sahin et al (9) compararon pacientes con tuberculosis pulmonar, neumonía bacteriana y controles saludables y demostraron esa alteración en el 44% de los pacientes del grupo tuberculosis, con significancia estadística en comparación a los demás grupos. Recientemente, se ha demostrado, en adultos, que en las cavitaciones ocasionadas por la tuberculosis hay formación de microtrombos plaquetarios como mecanismo de defensa. Solamente la plaquetosis estuvo asociada a una mayor extensión de lesión evidenciada radiológicamente.

El VPM (volumen plaquetario medio) estuvo más bajo en pacientes con la enfermedad, sin embargo no reflejaba la gravedad de la misma, por lo tanto su uso no es recomendado como marcador de la enfermedad en su fase aguda¹⁰. Sin embargo en algunos casos, como en la tuberculosis diseminada o miliar, puede haber plaquetopenia, como Singh describió⁶.

Una alteración en el hemograma poco común, pero que puede ocurrir es la pancitopenia, que cuando asociada a la fiebre, esplenomegalia e alta anemia ferropénica, caracteriza el síndrome hemofagocítico - enfermedad que se puede desencadenar por la tuberculosis. A pesar de ser clásicamente asociada a los virus Epstein-baar y citomegalovirus, nuevos casos asociados a la tuberculosis han sido relatados^{11,12}. En estos casos pueden ocurrir también alteraciones en el coagulograma¹³. De esta forma, ese diagnóstico siempre se debe ser acordar, principalmente en pacientes con mala respuesta al tratamiento de la tuberculosis, teniendo en cuenta su gravedad¹¹⁻¹³.

En la mayoría de las veces, todas las alteraciones en el hemograma se resuelven con el tratamiento antituberculostático⁶.

ALTERACIONES DE LABORATORIO - PRUEBAS DE ACTIVIDADES INFLAMATORIAS

En pacientes con TB activa se evidencia asociación con aumento de reactivos de fase aguda - velocidad de hemosedimentación y proteína C reactiva - (VHS y PCR, respectivamente)^{7,9}. Sin embargo, lo que históricamente siempre se reconoció, actualmente se ha cuestionado con relación a su efectividad para predecir este diagnóstico.

Estudios en adultos muestran aumento de VHS en hasta el 99% de los casos de tuberculosis, sin embargo, se sabe actualmente de la baja precisión de este examen, visto ser positivo en diversas otras enfermedades no tuberculosas. Además, su aumento puede estar ausente en los niños con tuberculosis¹⁴.

Al-Marri y Kirkpatrick¹⁵ evaluaron el resultado de VHS de todos los casos registrados como tuberculosis en el Programa Nacional de Catar de 1983 a 1996, en niños hasta 14 años. Encontraron que el valor de VHS era estadísticamente mayor en niños sintomáticos, como también en aquellos con cultura positiva. No percibieron diferencia en relación al sitio de la tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar), edad de los pacientes o reactividad de la prueba tuberculínica. Sin embargo, resaltaron que hay una gran diversidad de valores individuales de VHS, con superposiciones considerables. Además de niños enfermos presentar exámenes normales, había niños normales con exámenes alterados, lo que hace difícil evaluar cómo los valores individuales de los pacientes podrían ser útiles en diagnosticar o excluir la tuberculosis.

Niu et al.¹⁶ publicaron un estudio que comparaban: procalcitonina, proteína C reactiva, Interleucina-10 y VHS en adultos con neumonía bacteriana aguda y adultos con tuberculosis pulmonar; concluyeron que tanto la procalcitonina como la proteína C reactiva y la interleucina-10 presentaron valores más elevados en pacientes con neumonía que con tuberculosis, mientras el examen de VHS era igualmente aumentado en las dos enfermedades. Sin embargo, evidenciaron que el VHS estaba relacionado a la actividad de la TB siendo ese el parámetro, entre los estudiados, más asociado a la tuberculosis. La procalcitonina presentó una sensibilidad y especificidad mejor con relación a todas las pruebas, sin embargo los autores sugirieron que nuevos estudios deben desarrollarse para confirmar estos hallazgos.

Algunos electrolitos ya fueron investigados, también sin mucho éxito. Luterotti et al evaluaron la posibilidad de la dosificación de zinc y cobre ser utilizadas como parámetros indicativos de seguimiento para evaluar la persistencia o recurrencia de la infección, sin embargo concluyeron que los mismos no son específicos¹⁷.

CONSIDERACIONES FINALES

Se sabe que la tuberculosis es una enfermedad endémica en Brasil, probablemente con gran número de subdiagnósticos en niños. La dificultad de la confirmación diagnóstica se da principalmente porque los niños son paucibacilares. En la literatura actual, pocos estudios describen las alteraciones del hemograma y de las pruebas de actividad inflamatoria en la tuberculosis.

El hemograma muestra anemia normocrómica y normocítica, además de alteraciones inespecíficas en la serie blanca. Parece haber asociación de trombocitosis con tuberculosis en actividad. El VHS, aisladamente, no muestra mucha importancia, no obstante, cuando se encuentra

elevado, asociado a sintomatología sugestiva, puede ayudar en el diagnóstico. Otros marcadores de respuesta inflamatoria (PCR, procalcitonina, IL-10) necesitan más estudios.

De modo general, nuevos estudios describiendo los valores predictivos positivos y negativos, de estos exámenes, se deben demostrar.

REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. 2016;47(13):1-5. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. [acceso 2017 Jul 26]. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/24/2016-009-Tuberculose-001.pdf>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. [acceso 2017 Jul 26]. Disponible em: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61. PMID: 22830465 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1008049>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. SINAN (DBF fev 2017).
5. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil [Internet]. 2011. [acceso 2017 Jul 26]. Disponible em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil.pdf
6. Singh KJ, Ahluwalia G, Sharma SK, Saxena R, Chaudhary VP, Anant M. Significance of haematological manifestations in patients with tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:788. PMID: 11837465
7. Rohini K, Surekha Bhat M, Srikumar PS, Mahesh Kumar A. Assessment of Hematological Parameters in Pulmonary Tuberculosis Patients. *Indian J Clin Biochem*. 2016;31(3):332-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-015-0535-8>
8. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. Santiago: Mediterraneo; 2010.
9. Sahin F, Yazar E, Yildiz P. Prominent features of platelet count, plateletcrit, mean platelet volume and platelet distribution width in pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):38. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-7-38>
10. Gunluoglu G, Yazar EE, Veske NS, Seyhan EC, Altin S. Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9(1):11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-9-11>
11. Verma T, Aggarwal S. Childhood tuberculosis presenting with haemophagocytic syndrome. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012;28(3):178-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12288-011-0114-y>
12. Haque WM, Shuvo ME, Rahim MA, Mitra P, Samad T, Haque JA. Haemophagocytic syndrome in an adult suffering from pyrexia of unknown origin: an uncommon presentation of tuberculosis: a case report. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):110. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-017-2434-y>
13. Cherif E, Bel Feki N, Ben Hassine L, Khalfallah N. Haemophagocytic syndrome with disseminated intravascular coagulation associated with tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013. pii:bcr2013008743. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-008743>
14. Yaranal PJ, Umashankar T, Harish SG. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. *Int J Health Rehabil Sci*. 2013;2(1):50-5.
15. Al-Marri MR, Kirkpatrick MB. Erythrocyte sedimentation rate in childhood tuberculosis: is it still worthwhile? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(3):237-9.
16. Niu WY, Wan YG, Li MY, Wu ZX, Zhang LG, Wang JX. The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(24):3329-33.
17. Luterotti S, Kordić TV, Letoja IZ, Dodig S. Contribution to diagnostics/prognostics of tuberculosis in children. II. Indicative value of metal ions and biochemical parameters in serum. *Acta Pharm*. 2015;65(3):321-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/acph-2015-0027>