

Reporte de caso

La importancia del test de ADA en la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis peritoneal: Reporte de caso clínico.

The importance of the ADA test in the paucibacillary nature of peritoneal tuberculosis: Clinical case report.

Ángela María Liévano^{1,a}, Felipe Velásquez-García^{2,a}, Manuel David Mayoral^{3,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Médico.
 3. Médico, Especialista en Medicina Interna, Profesor Departamento de Clínicas Médicas.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Felipe Velásquez-García
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3268-9629>
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia)
E-mail: felipe99@javerianacali.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 01 de abril de 2023.
ACEPTADO: 30 de junio de 2024.

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación clínica, el reto diagnóstico y el rendimiento de la prueba de ADA dentro del abordaje clínico de un paciente con tuberculosis peritoneal en un centro de alta complejidad de un país latinoamericano. **Descripción del caso:** Un paciente masculino de 40 años de edad, afrodescendiente, procedente de área urbana de Cali, es remitido a un centro de alta complejidad después de identificar ascitis grado III en una tomografía simple de abdomen. En contexto de antecedentes médicos de importancia como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1b y enfermedad renal crónica estadio V, inicialmente en terapia reemplazo renal mediante modalidad automatizada de diálisis peritoneal, con cambio desde hace 4 meses a hemodiálisis por peritonitis recurrente asociada a diálisis peritoneal, donde se aisló *Sphingomonas paucimobilis* en dos ocasiones. Inicialmente se sospechó otro caso de peritonitis bacteriana, sin embargo, el GASA menor a 1,1 g/dl, la pleocitosis linfocítica, el test de ADA en 94,8 U/L y un Xpert TBC/ RIF positivo, además de la sospecha clínica, contribuyeron al diagnóstico de tuberculosis peritoneal, evitando necesidad de realizar técnicas invasivas como la laparoscopia diagnóstica. **Conclusión:** La tuberculosis peritoneal corresponde a la sexta causa en orden de frecuencia de tuberculosis extrapulmonar. A pesar de contar con sistemas de vigilancia, esta manifestación clínica sigue siendo considerada un reto para llegar a un diagnóstico tanto definitivo como oportuno. Este escenario se ha convertido en el idóneo para implementar estrategias diagnósticas como la prueba de adenosin deaminasa que permite contrarrestar la naturaleza paucibacilar de la condición clínica, con valores de sensibilidad y especificidad mayores al 90%.

Palabras clave: Tuberculosis peritoneal, ascitis, diagnóstico, adenosin deaminasa.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical presentation, the diagnostic challenge and the performance of the ADA test within the clinical approach of a patient with peritoneal tuberculosis in a high complexity center in a Latin American country. **Case description:** A 40-year-old male patient, of African descent, from the urban area of Cali, is referred to a high-complexity center after identifying grade III ascites in a simple abdominal tomography. In the context of a significant medical history such as high blood pressure, type 1b diabetes mellitus and stage V chronic kidney disease, initially on renal replacement therapy using automated peritoneal dialysis modality, with change 4 months ago to hemodialysis due to recurrent peritonitis associated with peritoneal dialysis, where *Sphingomonas paucimobilis* was isolated on two occasions. Initially, another case of bacterial peritonitis was suspected, however the SAAG less than 1.1 g/dl, the lymphocytic pleocytosis, the ADA test at 94.8 U/L and a positive Xpert TBC/RIF, in addition to the clinical suspicion, contributed to the diagnosis of peritoneal tuberculosis, avoiding the need to perform invasive techniques such as diagnostic laparoscopy. **Conclusion:** Peritoneal tuberculosis corresponds to the sixth cause in order of frequency of extrapulmonary tuberculosis. Despite having surveillance systems, this clinical manifestation continues to be considered a challenge to reach a definitive and timely diagnosis. This scenario has become ideal for implementing diagnostic strategies such as the adenosine deaminase test that allows counteracting the paucibacillary nature of the clinical condition, with sensitivity and specificity values greater than 90%.

Key words: Peritoneal tuberculosis, ascites, diagnosis, adenosine deaminase.

Liévano AM, Velásquez-García F, Mayoral MD. La importancia del test de ADA en la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis peritoneal: reporte de caso clínico. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(3):91-94.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) corresponde a un término que describe un amplio espectro de manifestaciones clínicas (tanto pulmonares como extrapulmonares) causadas por el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, el cual incluye nueve especies del género *Mycobacterium*, familia *Mycobacteriaceae* y orden *Actinomyetales*, causantes de la tuberculosis en los seres humanos.¹ La tuberculosis como concepto se introduce en 1839, el primer caso de peritonitis tuberculosa se documenta en el hospital de Nueva York en 1843, pero la naturaleza infecciosa, además de la descripción del bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* aparece tras la contribución de Koch y Vellemin en 1882.² Desde entonces, se ha descrito el compromiso de cualquier órgano en el contexto de infección extrapulmonar por TB, siendo las manifestaciones linfáticas, pleurales, osteoarticulares, genitourinarias y meníngeas, las más prevalentes, con la tuberculosis peritoneal ocupando el sexto lugar, representando el 4.9% de todas las causas de TB extrapulmonar.³

La tuberculosis gastrointestinal hace referencia al compromiso de cualquier segmento del tracto gastrointestinal por la micobacteria, incluyendo componentes viscerales y serosas,⁴ siendo el intestino delgado y el peritoneo, las dianas más frecuentemente afectadas.⁵ La tuberculosis peritoneal por su parte es causada de forma predominante por cinco especies del complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, en las que se incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. caprae*.⁶ Este subtipo de tuberculosis extrapulmonar es el resultado de una de tres posibles vías de transmisión, uno, consumo de alimentos contaminados, particularmente leche no pasteurizada en el contexto de *M. bovis*, dos, diseminación hematogena o linfática de focos infecciosos remotos o tres, por extensión directa de focos adyacentes como intestino delgado o tubas uterinas.⁷ Dentro de los factores de riesgo mayores para el desarrollo de una peritonitis tuberculosa, se incluye la infección por VIH, neoplasias hematológicas (particularmente linfomas), cirrosis, enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal (TRR) particularmente en modalidad de diálisis peritoneal, diabetes mellitus, tratamiento con glucocorticoides o anticuerpos monoclonales dirigidos frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).⁸

El diagnóstico clínico de la tuberculosis peritoneal representa una dificultad sustancial debido a la aparición de síntomas inespecíficos, la evolución clínica insidiosa y un porcentaje importante de pacientes asintomáticos.^{9,10} De la misma manera, el diagnóstico directo microbiológico supone un reto adicional, debido a tres factores altamente relacionados: las sensibilidades subóptimas de las pruebas diagnósticas disponibles, la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y el efecto dilucional de la ascitis.¹¹ Su naturaleza paucibacilar evita que el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) sea aislado de muestras clínicas obtenidas por técnicas invasivas

(laparoscopia diagnóstica) o no invasivas, de hecho, aunque se ha reportado alta especificidad en pruebas como la tinción de Ziehl Neelsen, cultivos en medio sólidos y líquidos y la reacción en cadena polimerasa, la sensibilidad oscila entre 8 %y 50% respectivamente.¹²

Ante la necesidad de implementar pruebas diagnósticas con buena sensibilidad y especificidad, sobre todo, teniendo en cuenta el aspecto paucibacilar de la enfermedad, surge el test de adenosin deaminasa (ADA) como una herramienta útil en la detección de la tuberculosis peritoneal.¹³ Un metaanálisis que evaluó el rendimiento diagnóstico del test de ADA en líquido ascítico reportó una sensibilidad del 93% y especificidad del 96% para tuberculosis peritoneal, con 14 de 18 estudios evaluados que usaron como punto de corte >30 UI/L.¹⁴ La implementación del test de ADA en el diagnóstico de la tuberculosis peritoneal es útil ya que puede garantizar un inicio oportuno de los medicamentos antituberculosos, evita el uso innecesario de medicamentos antituberculosos en pacientes que no tienen diagnóstico de tuberculosis peritoneal, lo cual disminuye los costos y el riesgo de efectos adversos, además disminuye de forma considerable la necesidad de hacer un diagnóstico mediante estrategias invasivas como la laparoscopia diagnóstica con biopsia de peritoneo.¹⁵

El propósito de este artículo consiste en describir el reto clínico que representa realizar un diagnóstico de tuberculosis peritoneal debido a síntomas inespecíficos y rendimiento subóptimo de pruebas diagnósticas disponibles. Demostrando, con la implementación del test de ADA, una estrategia altamente sensible y específica que además de contribuir de forma fundamental al diagnóstico microbiológico, permite iniciar de forma temprana el tratamiento antituberculoso, impactando de forma positiva en el pronóstico del paciente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 40 años de edad, afrodescendiente, residente en área urbana, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1b y enfermedad renal crónica estadio V, inicialmente en terapia reemplazo renal mediante modalidad automatizada de diálisis peritoneal, con cambio desde hace cuatro meses a hemodiálisis por peritonitis recurrente asociada a diálisis peritoneal, donde se aisló *Sphingomonas paucimobilis* en dos ocasiones. Desde el retiro del catéter peritoneal, el paciente documenta aparición insidiosa de distensión abdominal, en ausencia de fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso adicional, de forma extrainstitucional se realiza una tomografía de abdomen donde se reporta ascitis grado III, motivo por el cual remiten al servicio de urgencias. Al examen físico se describe un paciente que luce crónicamente enfermo, hipertenso (155/104 mmHg), taquicárdico (110 latidos por minuto), con distensión abdominal importante, signo de morgagni positivo, timpánico a

la percusión, sin circulación colateral aparente, en ausencia de signos de irritación peritoneal.

En el hemograma impresiona anemia leve de volúmenes normales, sin otras alteraciones, función hepática conservada, dado los antecedentes médicos descritos y la gravedad de la ascitis, se consideró pertinente llevar a paracentesis diagnóstica y terapéutica, con drenaje inicial de 1000 cc de líquido ámbar quiloso y 100 cc de gas. El citoquímico del líquido ascítico reportaba pleocitosis linfocítica (156 células por mm³), LDH en 2752 u/l, albúmina de 3,8 g/dl, proteínas de 7,1 g/dl y un gradiente de albúmina plasma-líquido ascítico (GASA) de 1 g/dL. La triada clásica aunque infrecuente de la ascitis tuberculosa, definida por pleocitosis linfocítica, LDH elevada y el índice de GASA menor a 1,1, llevó a buscar con mayor precisión el diagnóstico de tuberculosis peritoneal, sin olvidar el diagnóstico diferencial con la carcinomatosis peritoneal, motivo por el cual se solicitaron marcadores tumorales (AFP, ACE, PSA y CA 19-9) todos dentro de límites normales.

Se envió una muestra de líquido ascítico para laboratorio de microbiología, con orden de cultivos para aerobios y anaerobios, los cuales fueron negativos, cultivos para micobacterias sin lograr crecimiento, aunque con test de ADA en 93,8 U/L y PCR con resultado detectable para el complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Adicionalmente, se decidió complementar el diagnóstico con una resonancia magnética de abdomen no contrastada, donde se reportó únicamente engrosamiento liso del peritoneo, sin otros hallazgos relevantes. En este momento y bajo la sospecha clínica, el citoquímico de líquido ascítico, el resultado de PCR positivo y un test de ADA elevado de forma significativa, se decide iniciar con esquema antituberculoso con dosis ajustada a función renal. Luego de tres días del inicio de tetraconjugado, se observa una adecuada evolución clínica, sin hallazgos de hepatotoxicidad, con mejoría significativa del dolor abdominal, abdomen blando, sin irritación peritoneal.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de la tuberculosis peritoneal por lo general ocurre de forma concomitante con otras variantes de tuberculosis gastrointestinal, dentro de su abordaje, la sospecha clínica es el primer paso para llegar al diagnóstico.¹⁶ El compromiso del peritoneo es secundario a la ruptura con necrosis de los ganglios linfáticos mesentéricos, siendo una complicación frecuentemente descrita en pacientes con VIH, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica en TRR, especialmente la modalidad de diálisis peritoneal y la diabetes mellitus,¹⁶ estas dos últimas condiciones, presentes en el paciente descrito.

Es importante tener en cuenta que no existe ninguna prueba de forma aislada que sea capaz de diagnosticar tuberculosis perito-

neal, por lo que la interpretación del factor epidemiológico, las manifestaciones clínicas, la evaluación de factores de riesgo y el uso conjunto de herramientas como el citoquímico del líquido ascítico, el test de ADA y la PCR, e incluso los estudios directos de tinción y cultivo, contribuyen al desarrollo de un diagnóstico certero. Si bien representa un riesgo para el clínico, el diagnóstico temprano y el inicio del tetraconjugado de forma oportuna, disminuye la tasa mortalidad de un 49% a un 5%.¹⁷

La adenosina deaminasa (ADA) hace referencia a una enzima ampliamente distribuida en tejidos y fluidos corporales, que degrada las purinas, cataliza la desaminación de la adenosina de forma irreversible, produciendo inosina. Su actividad biológica más importante se encuentra relacionada con el tejido linfoide, ya que es una enzima indispensable para la proliferación y diferenciación de los linfocitos T.¹⁸ Múltiples estudios han demostrado que la actividad de la adenosina deaminasa puede ser considerada como una prueba diagnóstica con buen rendimiento en tuberculosis meníngea, pericárdica, pleural y peritoneal, con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%.

Históricamente, el diagnóstico de la tuberculosis peritoneal se ha dificultado por el pobre rendimiento del cultivo dada la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y el tiempo que se requiere para el crecimiento de la micobacteria en medios sólidos y líquidos, además, la laparoscopia diagnóstica, que ha sido considerada el gold standard, por su naturaleza invasiva y sus potenciales complicaciones, hacen indispensable la búsqueda de una herramienta no invasiva y rápida con buen rendimiento para pacientes en los que se sospeche tuberculosis peritoneal. Es en este escenario puntualmente donde se aprecia la importancia del test de ADA en el diagnóstico microbiológico.

CONCLUSIÓN

Indudablemente la tuberculosis peritoneal continúa representando un reto diagnóstico clínico y microbiológico importante. Siendo la sexta forma más frecuente de tuberculosis extrapulmonar, con una mortalidad sin tratamiento reportada del 49%, por lo que es fundamental implementar cada vez más pruebas diagnósticas con adecuada sensibilidad y especificidad, además de rápida interpretación, con el objetivo de iniciar tratamiento de forma oportuna. Es en este escenario donde se ha apreciado un excelente rendimiento del test de ADA que vence la naturaleza paucibacilar de la condición clínica, con sensibilidad del 93% y especificidad del 96%, teniendo en cuenta un punto de corte >30 UI/L. Presentamos un caso de un paciente con dos factores de riesgo esenciales para tuberculosis peritoneal, quien se presenta con ascitis recurrente refractaria a paracentesis terapéutica y tratamiento antibiótico, además con citoquímico característico como índice de GASA menor a 1,1, LDH elevada y pleocitosis linfocítica. Dado que ningún examen de laboratorio, histopatológico o imagenológico

es diagnóstico de forma aislada, la sospecha del clínico sigue siendo el elemento crucial en el diagnóstico de la TB peritoneal.

REFERENCIAS

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
- Homan WP, Grafe WR, Dineen PA. 44-year experience with tuberculous enterocolitis. *World J Surg.* 1997; 1:245-250. DOI: 10.1007/BF01665095
- Koff A, Azar MM. Diagnosing peritoneal tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(2):e233131. DOI: 10.1136/bcr-2019-233131
- Malikowski T, Mahmood M, Smyrk T, Raffals L, Nehra V. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2018; 12:1-8. DOI: 10.1016/j.jctube.2018.04.0
- Sheer TA, Coyle WJ. Gastrointestinal tuberculosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2003; 5(4):273-8. DOI: 10.1007/s11894-003-0063-1
- Bayraktar B, Bulut E, Barış AB, Toksoy B, Dalgic N, Celikkan C, Sevgi D. Species distribution of the Mycobacterium tuberculosis complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: a prospective study. *Journal of clinical microbiology.* 2011; 49(11):3837-3841. DOI: 10.1128/JCM.01172-11
- Lee WK, Van Tonder F, Tartaglia CJ, Daga C, Cazzato RL, Duddalwar VA, Chang SD. CT appearances of abdominal tuberculosis. *Clinical Radiology.* 2012; 67(6):596-604. DOI: 10.1016/j.crad.2011.11.003
- Guirat A, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, BenJemaa M, Frikha F, Ben Amar M, Beyrouti MI. Peritoneal tuberculosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2011; 35(1):60-69. DOI: 10.1016/j.gcb.2010.07.023
- Rivera-Martínez WA, Pantoja-Rosero ME, Chaves-Cabrera HA, Yory-Montalvo N, Velásquez-García F, Ocampo-Posada M. Presentación grave de una tuberculosis peritoneal: reporte de caso clínico. *Revista Colombiana de Gastroenterología.* 2003; 38(3):368-372. DOI: 10.22516/25007440.961
- Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis. *Gastroenterology Clinics of North America.* 2021; 50(2):341-360. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.02.004
- Norbis L, Alagna R, Tortoli E, Codecasa LR, Migliori GB, Cirillo DM. Challenges and perspectives in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2014; 12(5):633-647. DOI: 10.1586/14787210.2014.899900
- Sharma SK, Kohli M, Chaubey J, Yadav RN, Sharma R, Singh BK *et al.* Evaluation of Xpert MTB/RIF assay performance in diagnosing extrapulmonary tuberculosis among adults in a tertiary care centre in India. *The European Respiratory Journal.* 2014; 44(4):1090-1093. DOI: 10.1183/09031936.00059014
- Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M *et al.* Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: A meta-analysis. *Journal of Clinical gastroenterology.* 2006; 40(8):705-710. DOI: 10.1097/00004836-200609000-00009
- Shen YC, Wang T, Chen L, Yang T, Wan C, Hu QJ, Wen FQ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2013; 9(4):601-7. DOI: 10.5114/aoms.2013.36904
- Ntwari J, Dusabejambo V, Page C. Use of adenosine deaminase (ADA) to diagnose suspected peritoneal tuberculosis in Rwanda: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:239. DOI: 10.1186/s12879-020-04965-0
- Malikowski T, Mahmood M, Smyrk T, Raffals L, Nehra V. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2018; 12:1-8. DOI: 10.1016/j.jctube.2018.04.003
- Islam J, Clarke D, Thomson SR, Wilson D, Dawood H. A prospective audit of the use of diagnostic laparoscopy to establish the diagnosis of abdominal tuberculosis. *Surgical Endoscopy.* 2014; 28(6):1895-1901. DOI: 10.1007/s00464-013-3410-9
- Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Kumar R. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *The American Journal of Gastroenterology.* 1990; 85(9): 1123-1125.