

Eritema indurado de Bazin como una reactivación de una tuberculosis latente en una paciente con tratamiento biológico anti-factor de necrosis tumoral

Erythema induratum of Bazin as a reactivation of latent tuberculosis infection in a patient receiving anti-tumor necrosis factor treatment

Catalina Hasbún¹, Nicolás Moya² y Claudia Morales³

¹Departamento de Dermatología Universidad de los Andes y Clínica Dávila. Santiago, Chile.

²Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: este artículo no recibió financiamiento.

Recibido: 22 de abril de 2021 / Aceptado: 7 de febrero de 2022

Resumen

El eritema indurado de Bazin es una tuberculosis cutánea rara, considerada una tuberculide o reacción de hipersensibilidad a *Mycobacterium tuberculosis*. El tratamiento con agentes biológicos es un factor de riesgo conocido para la reactivación de tuberculosis, especialmente en áreas de alta incidencia como Latinoamérica, por lo que existen protocolos de búsqueda y tratamiento antes del inicio de este tipo de terapias. Se presenta un caso clínico de eritema indurado de Bazin como reactivación de una infección tuberculosa latente en una paciente con artritis reumatoide que recibía tratamiento con golimumab.

Palabras clave: tuberculosis; tuberculosis latente; tuberculosis cutánea; productos biológicos; artritis reumatoide.

Abstract

Erythema induratum of Bazin is a rare form of cutaneous tuberculosis, considered as part of the spectrum of tuberculids or hypersensitivity reactions to *Mycobacterium tuberculosis*. Treatment with biologic agents is a known risk factor for tuberculosis reactivation, especially in areas of high incidence like Latin America, which is why screening and treatment protocols must be followed before these therapies are initiated. We present a case of erythema induratum of Bazin as a reactivation of latent tuberculosis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with golimumab.

Keywords: tuberculosis; latent tuberculosis; tuberculosis, cutaneous; biological products; arthritis, rheumatoid.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una infección causada por micobacterias, más comúnmente *Mycobacterium tuberculosis*. La TBC cutánea es una enfermedad rara, que se presenta entre 1 y 2% de los pacientes con manifestaciones extrapulmonares de TBC¹.

Las tuberculides tuberculosas verdaderas son una forma de TBC cutánea consideradas como una reacción de hipersensibilidad a *M. tuberculosis* de un foco infeccioso extracutáneo. Este grupo incluye a las tuberculides papulo-necróticas, el eritema indurado de Bazin (EIB) y el liquen escrofuloso².

El EIB es una erupción nodular crónica que suele ocurrir en las piernas

de las mujeres jóvenes; su relación con la TBC es controversial porque *M. tuberculosis* no puede ser cultivado de las lesiones cutáneas². Sin embargo, para muchos autores esta entidad es “tuberculosa por definición”³, y su tratamiento, así como para todas las otras formas de TBC cutánea, es el mismo que el tratamiento para la TBC pulmonar⁴.

Comunicamos un caso de EIB como una reactivación de TBC latente luego de terapia inmunosupresora con agentes biológicos.

Caso clínico

Mujer de 51 años, con el antecedente de una artritis reumatoide en

Correspondencia a:
Catalina Hasbún Zegpi
cphasbun@miuandes.cl

tratamiento con terapias biológicas iniciadas dos años previo a la consulta, consultó en Dermatología por una historia de seis meses de evolución de nódulos dolorosos en ambas extremidades inferiores. Dos meses antes de la aparición de las lesiones había cambiado su tratamiento de etanercept a golimumab. La paciente contaba con un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA, por su sigla en inglés) positivo previo al inicio de etanercept; sin embargo, no había recibido tratamiento antituberculoso.

Al examen físico, la paciente presentaba múltiples nódulos en las superficies anteriores y posteriores de ambas piernas, muy sensibles a la palpación (Figura 1). El test de IGRA fue positivo nuevamente ($> 0,35$



Figura 1. Presentación clínica de una paciente femenina con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica, que se presenta con nódulos dolorosos y placas hiperpigmentadas en ambas extremidades inferiores.

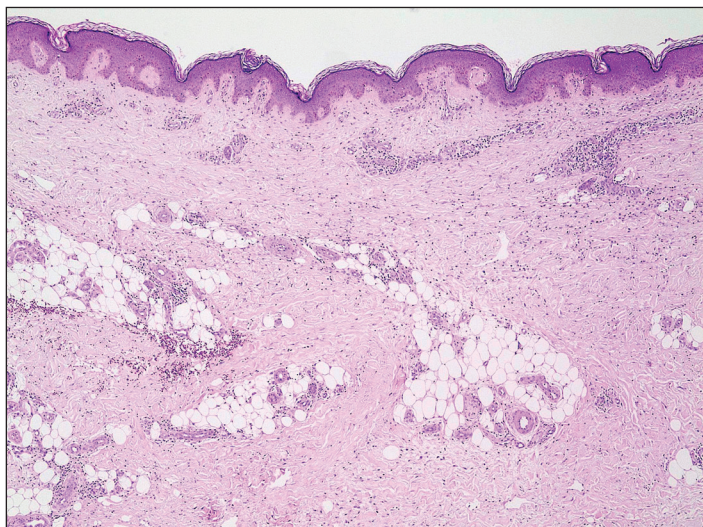


Figura 2. Paniculitis mixta de ligero predominio lobulillar, con áreas de necrosis grasa, infiltrado inflamatorio linfocítico y granulomas no necrotizantes. En los niveles examinados no se observó vasculitis (HE, 40x).

UI/mL, QuantiFERON-TB Gold Plus In Tube, Cellestis). Se le tomó una radiografía de tórax que no mostró alteraciones. Se realizó una biopsia de piel que mostró una paniculitis mixta con inflamación granulomatosa y áreas de necrosis grasa (Figura 2). Las tinciones de PAS y Ziehl Nielsen fueron negativas.

Los hallazgos fueron concordantes con un EIB, por lo que la paciente fue notificada como un caso de TBC activa y derivada a un especialista broncopulmonar con indicación de suspensión del tratamiento biológico. El médico broncopulmonar no realizó mayor estudio y la derivó a su consultorio para inicio de tratamiento con el esquema antituberculoso según el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 2005 del Ministerio de Salud (MINSAL).

La paciente regresó a control a los 10 meses presentando resolución completa del cuadro, con una leve hiperpigmentación postinflamatoria. Al momento del control no había reiniciado aún la terapia biológica.

Discusión

El EIB corresponde a una variante de TBC cutánea dentro del grupo de las tuberculides tuberculosas verdaderas, es decir, de etiología atribuible al *M. tuberculosis* como una reacción de hipersensibilidad cutánea a un foco infeccioso distinto de la piel^{2,5}. Su diagnóstico se basa en una presentación clínica compatible y evidencias de TBC en algún otro órgano, incluyendo una prueba de tuberculina (PPD) o IGRA positivo, complementado con los hallazgos histopatológicos de una paniculitis lobulillar con grados variables de inflamación granulomatosa y linfocítica, vasculitis, fibrosis septal y necrosis grasa. La detección de ADN de *M. tuberculosis* mediante RPC en una biopsia de piel apoya el diagnóstico; sin embargo, la negatividad de esta prueba no lo excluye. Para muchos dermatólogos, una respuesta favorable al tratamiento antituberculoso confirma el diagnóstico².

Los diagnósticos diferenciales del EIB corresponden a las entidades que producen erupciones nodulares crónicas en las piernas, incluyendo el eritema nodoso y otros subtipos de paniculitis como el lupus profundo, poliarteritis nodosa cutánea y el linfoma T subcutáneo paniculitis-like.

La infección tuberculosa o TBC latente se define como un estado asintomático de viabilidad bacteriana persistente pero sin evidencia clínica de TBC activa; su diagnóstico se realiza mediante un PPD o un IGRA positivo⁶.

De los tratamientos biológicos, es sabido que el que tiene el mayor riesgo de reactivar una TBC latente es el tratamiento anti-factor de necrosis tumoral (TNF, por su sigla en inglés), mientras que el riesgo asociado a los biológicos no anti-TNF es bajo o ausente⁷. Dentro de las terapias anti-TNF, la evidencia actual muestra que el etanercept, una molécula de fusión del receptor soluble de TNF, se asocia a un bajo riesgo, mientras que los anticuerpos monoclonales se asocian a un mayor riesgo^{7,8}. Esto es consistente con el caso presentado, ya que los síntomas de la paciente se iniciaron luego del cambio de terapia de etanercept a golimumab.

De acuerdo a las guías de tratamiento de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología, si existen factores de riesgo de TBC (incluyendo la residencia en áreas de alta incidencia de infección activa, como Latinoamérica), los pacientes deberían ser sometidos a una búsqueda inicial de la infección con un PPD o IGRA. Si alguno de estos es positivo, corresponde realizar un mayor estudio para diferenciar entre TBC activa y latente; sin embargo, el paciente debe recibir tratamiento antituberculoso antes de iniciar la terapia biológica⁹.

Considerando que los agentes biológicos no anti-TNF no se asocian a un aumento del riesgo de reactivación de TBC latente, son una excelente alternativa de tratamiento en áreas de alta incidencia de TBC activa. Sin embargo, el acceso a estas terapias es difícil en Latinoamérica, y los agentes anti-TNF son los más disponibles. Por este motivo, es extremadamente importante que a los pacientes se les realice un estudio adecuado para descartar TBC latente y que se administre la terapia correcta cuando esté indicada¹⁰.

Según nuestro conocimiento, los casos reportados de TBC cutánea, como una reactivación de TBC latente, en pacientes en tratamiento con agentes biológicos son escasos, y las manifestaciones cutáneas pueden ser atípicas¹¹, por lo que los médicos deben estar especialmente atentos a este efecto adverso.

Referencias bibliográficas

1. Charifa A, Mangat R, Oakley A M. Cutaneous tuberculosis [Updated 2020 May 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482220/>.
2. Mascaró J M, Baselga E. Erythema induratum of Bazin. *Dermatol Clin* 2008; 26: 439-45. doi: 10.1016/j.det.2008.05.007.
3. Cribier B, Grosshans E. Bazin's erythema induratum: Obsolete concept and terminology. *Ann Dermatol Venereol* 1990; 117: 937-43.
4. Chen Q, Chen W, Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin Dermatol* 2019; 37: 192-9. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.008.
5. Luna A, Vidal M, Torres Z, Arellano J. Tuberculides Tuberculosas en población adulta de la Región Metropolitana, Chile. Serie de casos 2006-2010. *Rev Chil Dermatol* 2017; 33: 43-7. doi: 10.31879/rcderm.v33i2.93.
6. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 2127-35. doi: 10.1056/NEJMra1405427.
7. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
8. Godfrey M S, Friedman LN. Tuberculosis and biologic therapies: anti-tumor necrosis factor- α and beyond. *Clin Chest Med* 2019; 40: 721-39. doi: 10.1016/j.ccm.2019.07.003.
9. Singh J A, Saag K G, Bridges Jr S L, Akl E A, Bannuru R R, Sullivan M C, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 1-25. doi: 10.1002/acr.22783.
10. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018; 16: 501-12. doi: 10.1080/14787210.2018.1483238.
11. Asano Y, Kano Y, Shiohara T. Atypical cutaneous tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 183-4. doi: 10.2340/00015555-0367.