

Tuberculosis Intestinal y Enfermedad de Crohn. Lo difícil del diagnóstico diferencial

Anuraag Jena¹, Vishal Sharma², Alicia Sambuelli³, Guillermo Veitia⁴

Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, India¹, Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, India², Jefa de la sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Hospital Bonorino Udaondo. Buenos Aires. Argentina., Argentina³, Departamento de Gastroenterología. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Hospital Vargas. Caracas. Venezuela., Venezuela⁴

Vishal Sharma, Associate Professor, Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India.docvishalsharma@gmail.com

Resumen

La tuberculosis (TB) es la infección más prevalente del mundo y afecta a un tercio de la población mundial, predominantemente a países subdesarrollados, representando la TB intestinal la sexta causa en frecuencia de afectación tuberculosa extrapulmonar. La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal que surge de la interacción de factores inmunológicos, ambientales y genéticos. El diagnóstico diferencial entre TB intestinal y EC puede resultar un reto, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos procedentes de áreas endémicas de TB, debido a los cambios en la epidemiología de ambas patologías.

Introducción:

La tuberculosis intestinal (TBI) es un imitador importante de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que se asemeja mucho a la enfermedad de Crohn, en sus aspectos clínicos, radiológicos y endoscópicos. La discriminación de los dos es extremadamente difícil, en parte debido a la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis intestinal [1-2]. Se necesita un enfoque gradual, implementando la combinación de diversos métodos diagnósticos, para discriminar de manera concluyente las dos entidades, especialmente en lugares donde la tuberculosis todavía es común. El enfoque abarca la utilización de criterios clínicos, endoscópicos, de imagen y serológicos además de los hallazgos microbiológicos que son un estándar de oro. En los casos en que el diagnóstico final sea incierto, puede resultar de utilidad realizar un ensayo empírico de tratamiento antituberculoso, y considerar esa "prueba terapéutica" como un elemento más para el diagnóstico diferencial.

Abstract

Tuberculosis (TB) is the most prevalent infection in the world and affects a third of the world's population, predominantly in underdeveloped countries, with intestinal TB representing the sixth most frequent cause of extrapulmonary tuberculosis involvement. Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory bowel disease that arises from the interaction of immunological, environmental and genetic factors. Differential diagnosis between intestinal TB and CD can be challenging, especially in immunosuppressed patients and those from TB endemic areas, due to changes in the epidemiology of both pathologies.

Presentación clínica

Aunque ambas condiciones pueden tener una presentación similar con dolor, obstrucción intestinal, diarrea, pérdida de peso y apetito, ciertas manifestaciones clínicas pueden tener algún valor discriminativo. La fiebre con sudores nocturnos y ascitis se observa con mayor frecuencia en la tuberculosis. Las lesiones pulmonares asociadas con antecedentes de contacto con tuberculosis son pistas de TBI. La diarrea y la hematoquecia son más frecuentes en la EC. las manifestaciones extraintestinales (a excepción del eritema nodoso y algunas manifestaciones articulares) y la afectación perianal son de la EC subyacente. La duración más corta de los síntomas (por lo general <6 meses) es más frecuente en la tuberculosis. (Tabla 1). Ninguno de los síntomas anteriores se observa exclusivamente en una de las dos afecciones, ni puede ser utilizado como único criterio diagnóstico [3].

Tabla 1. Tabla 1

Diagnóstico diferencial entre tuberculosis y Enfermedad de Crohn		
Parámetro	Tuberculosis	Enfermedad de Crohn
Duración de los síntomas	Corto (alrededor de 7 meses)	Largo(alrededor 58 meses)
Dolor abdominal	18-90%	18-90%
Abdomen agudo	67%	raro
Pérdida de peso	55-80%	55-80%
Anorexia	45%	Frecuente
Hematoquexia	4-18%	31%
Diarrea	35-55%	69% (sanguinolenta)
Diarrea/Constipación	38%	Rara
Ascitis	Frecuente	Rara
Anemia	45-64%	Frecuente
Fiebre	55-69%	23-45%
Sudoración nocturna	31%	Rara
Abscesos intraabdominales	Frecuentes	Frecuente
Enfermedad perianal (fístulas)	Rara	Frecuente (25-50%)
Manifestaciones extraintestinales	TBC pulmonar (60%), neuropatía deficiencia de Vitamina B12	Pioderma gangrenoso, uveítis estomatitis aftosa, artritis
Eritema nodoso	% similar a EC	% similar a TBC intestinal

Fuente: Tuberculosis terminal ileitis: a forgotten entity mimicking Crohn's disease (12) modificado

Marcadores serológicos

El ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) tiene una sensibilidad del 74% y una especificidad del 87% para la detección de tuberculosis. A un valor de corte de 100 pg / ml, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TBI es del 88% y 74% respectivamente. En países donde la tuberculosis es endémica, la prueba puede ser positiva incluso en aquellos con EC, ya que solo significa una infección pasada. Además, en situaciones de inmunosupresión y enfermedad diseminada, la prueba puede ser falsamente negativa [4]. A diferencia de la prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux o PPD: "purified protein derivative"), el IGRA es el método de preferencia para evitar reacciones falsas positivas indicadoras de infección en las personas que estén vacunadas con la BCG. Pero tanto esta prueba serológica, como la reacción cutánea de la tuberculina, son útiles como marcadores de TB latente, no de TB activa y, por lo tanto, ni IGRA ni tuberculina, positivos o negativos, avalarán ni descartarán el diagnóstico de TBI activa. El anticuerpo anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) tiene una sensibilidad global de sólo el 33% con una especificidad del 83% para el diagnóstico de EC [5]. Además, si se examinan algunos de los estudios individuales, el rendimiento es menor.

Evaluación radiológica

La Enterotomografía es a menudo la investigación solicitada con más frecuencia para evaluar a los pacientes que se sospecha que tienen TBI o EC. El realce homogéneo de la mucosa se observa con más frecuencia en la TBI, mientras que la estratificación mural con hiperrealce de la mucosa o la estratificación con grasa interpuesta se observa con mayor frecuencia en la EC [6], sin embargo, cuando en la EC hay una complicación fibroestenótica establecida, puede no mantenerse la estratificación de

la pared. La apariencia hipervascular del mesenterio con vasos rectos congestionados se conoce como el "signo del peine" y se observa de forma característica en la EC. La proliferación fibrograsa del mesenterio también se observa exclusivamente en la EC. La envoltura de grasa y las lesiones por saltos (afectación de dos o más segmentos intestinales) se observan con mayor frecuencia en la EC. La afectación del segmento largo (> 3 cm) y la afectación del colon izquierdo se observan con mayor frecuencia en la enfermedad de Crohn. Los ganglios linfáticos necróticos de un tamaño superior a 1 cm se asocian más a menudo con la tuberculosis intestinal y se consideran específicos de la TBI [7].

Hallazgos endoscópicos

Normalmente las úlceras de TBI se describen como úlceras transversales (fig 1). Estas úlceras se producen en ángulo recto con la luz del colon y a menudo, son circunferenciales. Por el contrario, las úlceras longitudinales que son paralelas a la luz del colon se ven en la EC. Estas úlceras pueden volverse serpiginosas y profundas (fig 2). El empedrado se considera un rasgo característico de la EC y representa islas mucosas con úlceras lineales profundas (Fig 3). Las úlceras aftoides pueden ocurrir en ambas condiciones, pero son más frecuentes en la EC (Fig 4). La válvula ileocecal abierta o patulosa (26-32%) con ciego distorsionado es una pista para el diagnóstico de TBI (Fig 5). En la tuberculosis intestinal se observa afectación de menos de 4 segmentos. Se puede observar estrechamiento ulcerado y pólipos inflamatorios en ambas condiciones (Fig 6), [3,10]. Las fístulas intestinales son más frecuentes en la enfermedad de Crohn. La afectación anorrectal asociada se observa con mayor frecuencia en la EC. Las lesiones endoscópicas salteadas se observan en la EC, mientras que son poco frecuentes en la tuberculosis intestinal.

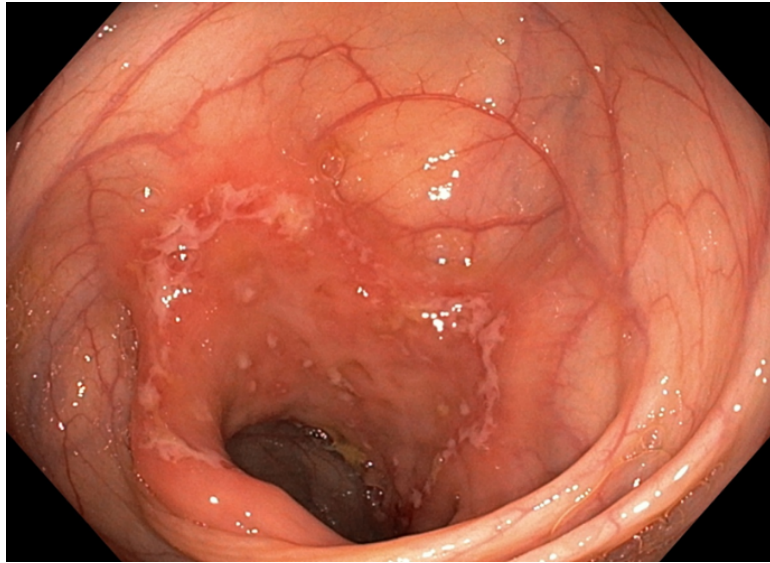


Fig 1. Úlceras transversales en Tuberculosis Intestinal

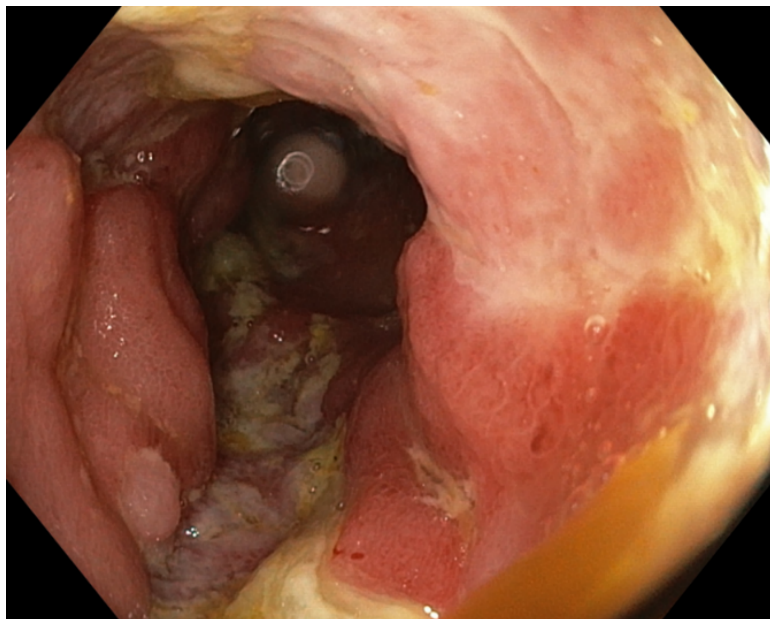


Fig 2. Úlceras serpiginosas profundas en Enfermedad de Crohn

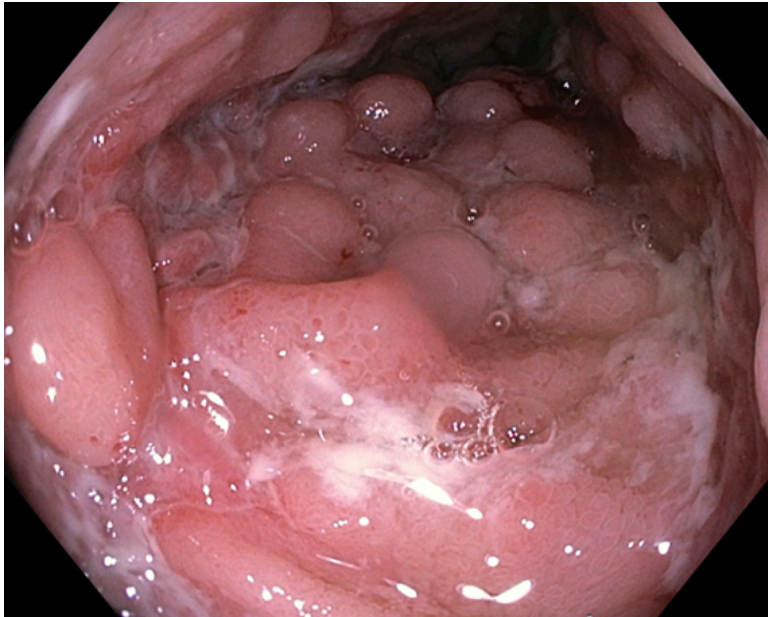


Fig 3. Mucosa en empedrado vista en Enfermedad de Crohn

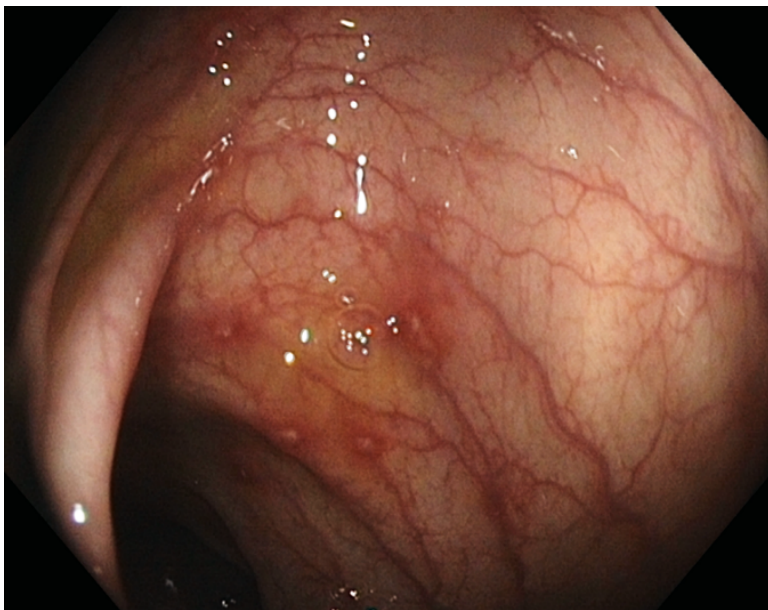


Fig 4. Úlceras aftoides en Enfermedad de Crohn

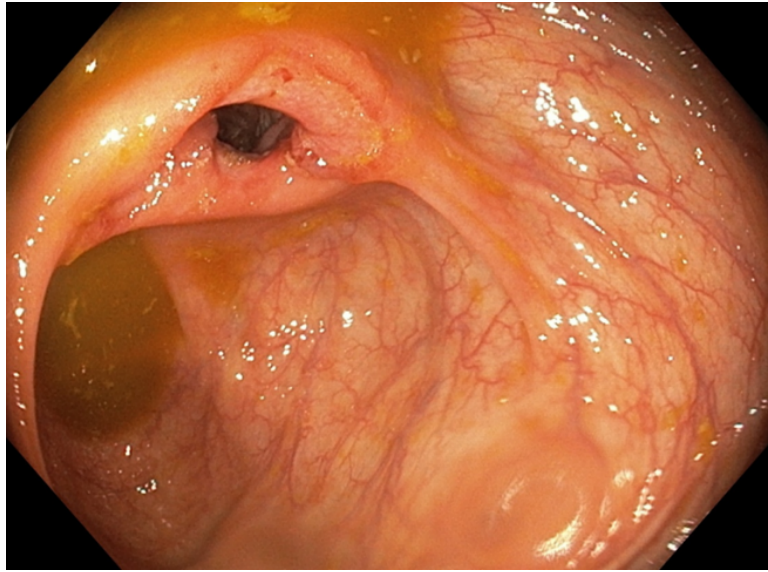


Fig 5. Compromiso ileocecal y válvula patulosa en Tuberculosis Intestinal

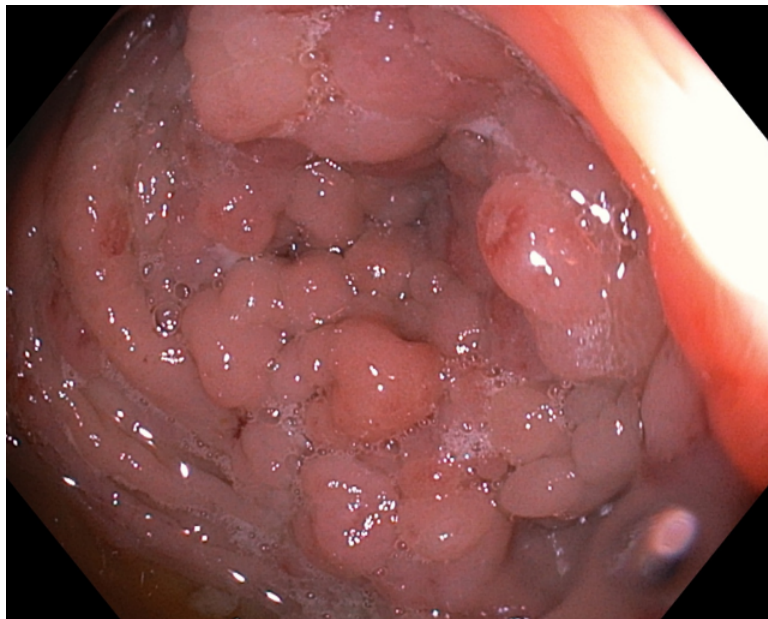


Fig 6. Pólipos Inflamatorios

Histología

Tanto la TBI como la EC, son enfermedades granulomatosas crónicas, pero la necrosis caseosa es específica de la tuberculosis, mientras que en ambas se pueden observar granulomas no caseificantes. El granuloma caseificante tiene una alta especificidad del 100% para el diagnóstico de tuberculosis, mientras que la sensibilidad es solo del 21%. El granuloma grande (tamaño > 400 µm), granulomas confluentes, 5 o más granulomas en una biopsia y manguito linfoide alrededor de granulomas se ven clásicamente en la TBI. Para el diagnóstico de tuberculosis, los granulomas confluentes tienen una sensibilidad del 38% y una especificidad del 99%. Los granulomas mal organizados y discretos / aislados se observan con mayor frecuencia en la EC. Los granulomas de las mucosas se observan en EC, mientras que en la tuberculosis, los granulomas

pueden aparecer en cualquiera de las capas del intestino (específicamente en la submucosa). Los microgranulomas, la inflamación centrada en las criptas y la colitis intensificada focalmente son características de la EC. Granulomas en ganglios linfáticos se pueden ver en ambas condiciones, pero en los ganglios linfáticos sin afectación intestinal son una característica de la TBI. Pueden encontrarse granulomas caseificantes en los ganglios linfáticos en pacientes cuyos granulomas localizados en la pared intestinal no tienen caseosis, por lo que debe ponerse especial atención en el estudio de los ganglios linfáticos, ya que como se comentó en la sección "imágenes", pueden ser importantes en el diagnóstico diferencial. En la EC se observan ensanchamiento submucoso y fisuras profundas. Las bases de las úlceras revestidas por histiocitos se observan en la TBI (sensibilidad del 41% y especificidad del 94%). Las anomalías arquitectónicas como la distorsión de

las criptas, la ramificación de las criptas y el acortamiento de las criptas se pueden ver en ambas condiciones [11-12].

Microbiología

La tuberculosis intestinal es una condición pauci-bacilar. Las pruebas de micobacterias negativas no excluyen el diagnóstico de tuberculosis. La tasa de positividad para bacilos acidorresistentes puede variar del 3 al 35%, mientras que la positividad del cultivo es del 19-70%. La sensibilidad combinada del uso de PCR-AFB (acid fast bacilli) es baja (47%) pero tiene una alta especificidad (95%) para diferenciar la tuberculosis intestinal de la enfermedad de Crohn [13]. El método Xpert MTB/RIF permite detectar simultáneamente Mycobacterium tuberculosis y resistencia a rifampicina por reacción de polimerasa en cadena (RPC)

en tiempo real automatizado, en menos de tres horas. XpertMtb / Rif tiene una especificidad del 100% para la detección de TB intestinal y el procedimiento es muy rápido, pero lamentablemente, su sensibilidad es TBI es muy baja, de un 23%[14].

Modelos multiparamétricos

Se han propuesto múltiples modelos que utilizan varios parámetros para discriminar las dos condiciones, pero son difíciles de usar ya que es posible que sea necesario medir todos los parámetros [12, 15]. Recientemente se ha propuesto un modelo de múltiples parámetros que tiene en cuenta las características clínicas, endoscópicas, patológicas, de imagen y serológicas para diferenciar entre la tuberculosis y la enfermedad de Crohn [16]. Tabla 2.

Tabla 2. Tabla 2

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TUBERCULOSIS Y ENFERMEDAD DE CROHN		
Parámetro	Tuberculosis	Enfermedad de Crohn
Tomografía	Engrosamiento válvula ileocecal y pared medial de ciego y ciego retraído y encogido	Engrosamiento mínimo y uniforme de pared intestinal, estratificación mural, yeyunización vascular o signo del peine, proliferación mesentérica fibrograsosa, lesiones salteadas
Colonoscopia	Úlceras transversales y en roído de ratón, válvula ileocecal patulosa	Úlceras longitudinales
Tratamiento	Agentes Anti TBC (Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomycin, etambutol etc.	Esteroides, Agentes biológicos. Anti TNF, antiIL-12/23, antiintegrinas. Inmunosupresores: tiourinas y metotrexato

World J Clin Cases 2016 September 16; 4(9): 273-2805 (modificada)

Respuesta a la terapia

La respuesta a la terapia ha sido propuesta como criterio de discriminación en 1969 por Logan en un artículo histórico sobre la tuberculosis anorrectal [17]. La respuesta clínica a la terapia antituberculosa (TAT) se define como bienestar subjetivo, aumento de peso y resolución de la ascitis. La respuesta al TAT en forma de respuesta clínica se observa en el 98,4% de los pacientes con tuberculosis intestinal a los 6 meses. En los pacientes de EC, el 31% tuvo respuesta sintomática al final de los 6 meses de terapia antituberculosa. Por lo tanto, el uso de solo síntomas clínicos puede ser una falacia. La cicatrización endoscópica de la mucosa se observó en el 100% de la TBI, mientras que en la EC sólo fue del 5% [18]. Sin embargo, el retraso en el diagnóstico debido a un TAT prolongado puede contribuir a estructurar la complicación en la EC [19]. Por lo tanto, es imperativo tener una evaluación objetiva temprana de la curación de la mucosa para evitar una TAT ineficaz prolongada en pacientes con EC subyacente. En la tuberculosis intestinal se observa una respuesta temprana de la mucosa en forma de curación completa o parcial de las úlceras a los 2 meses de TAT [20]. La recurrencia después de la cirugía indicará el diagnóstico de la enfermedad de Crohn. La disminución de biomarcadores como la calprotectina fecal y la PCR después de la TAT también se puede utilizar para diferenciar la TBI de la EC [21-22]. Este enfoque no invasivo puede ser útil en aquellos pacientes que no desean una colonoscopia repetida y tienen marcadores elevados al inicio del estudio.

Conclusiones:

El diagnóstico diferencial entre TB intestinal y EC resulta especialmente difícil y puede llegar a ser un verdadero reto en muchas ocasiones, sobre todo cuando se trata de pacientes inmigrantes de áreas endémicas de TB o inmunocomprometidos. Un diagnóstico incorrecto puede prolongar el curso de la enfermedad así como favorecer el desarrollo de complicaciones como la perforación intestinal o la TB diseminada. Por tanto, resulta imprescindible una elevada sospecha diagnóstica basada en la historia clínica y la exploración física junto a la combinación de hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos para asegurar el diagnóstico e iniciar un tratamiento específico de forma precoz.

Es importante no iniciar tratamiento de entrada basado exclusivamente en los hallazgos endoscópicos, sobre todo en pacientes de alto riesgo. En los casos dudosos, podría plantearse el inicio durante 2-6 meses con tratamiento antituberculoso, reevaluando posteriormente la respuesta clínica y, sobre todo, endoscópica, ya que se ha visto que la gran mayoría de pacientes con TB intestinal presentan una curación endoscópica tras el tratamiento antituberculoso, a diferencia de los pacientes con EC.

Referencias.

1. Sharma V. Differentiating intestinal tuberculosis and Crohn disease: Quo Vadis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug; 14(8):647-650.

2. Jena A, Jha DK, Sharma V. Distinguishing intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar; 6(3):159.
3. Makharia GK, Srivastava S, Das P, Goswami P, Singh U, Tripathi M, Deo V, Aggarwal A, Tiwari RP, Sreenivas V, Gupta SD. Clinical, endoscopic, and histological differentiations between Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar; 105(3):642-51.
4. Zhao Y, Xu M, Chen L, Liu Z, Sun X. Levels of TB-IGRA may help to differentiate between intestinal tuberculosis and Crohn's disease in patients with positive results. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 May 18; 13:1756284820922003.
5. Ng SC, Hirai HW, Tsoi KK, Wong SH, Chan FK, Sung JJ, Wu JC. Systematic review with meta-analysis: accuracy of interferon-gamma releasing assay and anti-Saccharomyces cerevisiae antibody in differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease in Asians. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep; 29(9):1664-70.
6. Israrahmed A, Yadav RR, Yadav G, et al. Systematic reporting of computed tomography enterography/enteroclysis as an aid to reduce diagnostic dilemma when differentiating between intestinal tuberculosis and Crohn's disease: A prospective study at a tertiary care hospital. *JGH Open.* 2020; 5(2):180-189.
7. Kedia S, Sharma R, Nagi B, Mouli VP, Aananthakrishnan A, Dhingra R, Srivastava S, Kurrey L, Ahuja V. Computerized tomography-based predictive model for differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *Indian J Gastroenterol.* 2015 Mar; 34(2):135-43.
8. Limsrivilai J, Shreiner AB, Pongpaibul A, Laohapand C, Boonanuwat R, Pausawasdi N, Pongprasobchai S, Manatsathit S, Higgins PD. Meta-Analytic Bayesian Model For Differentiating Intestinal Tuberculosis from Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017 Mar; 112(3):415-427.
9. Ko JK, Lee HL, Kim JO, Song SY, Lee KN, Jun DW, Lee OY, Han DS, Yoon BC, Choi HS, Hahm JS, Kim SY. Visceral fat as a useful parameter in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Intest Res.* 2014 Jan; 12(1):42-7.
10. Lee YJ, Yang SK, Byeon JS, Myung SJ, Chang HS, Hong SS, Kim KJ, Lee GH, Jung HY, Hong WS, Kim JH, Min YI, Chang SJ, Yu CS. Analysis of colonoscopic findings in the differential diagnosis between intestinal tuberculosis and Crohn's disease. *Endoscopy.* 2006 Jun; 38(6):592-7.
11. Pulimood AB, Amarapurkar DN, Ghoshal U, Phillip M, Pai CG, Reddy DN, Nagi B, Ramakrishna BS. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis in India in 2010. *World J Gastroenterol.* 2011 Jan 28; 17(4):433-43.
12. Goyal P, Shah J, Gupta S, Gupta P, Sharma V. Imaging in discriminating intestinal tuberculosis and Crohn's disease: past, present and the future. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct; 13(10):995-1007.
13. Jin T, Fei B, Zhang Y, He X. The diagnostic value of polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis to distinguish intestinal tuberculosis from crohn's disease: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2017 Jan-Feb; 23(1):3-10.
14. Sharma V, Soni H, Kumar-M P, Dawra S, Mishra S, Mandavdhare HS, Singh H, Dutta U. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for abdominal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021 Feb; 19(2):253-265.
15. Limsrivilai J, Pausawasdi N. Intestinal tuberculosis or Crohn's disease: a review of the diagnostic models designed to differentiate between these two gastrointestinal diseases. *Intest Res.* 2021; 19(1):21-32.
16. Limsrivilai J, Lee CK, Prueksapanich P, Harinwan K, Sudcharoen A, Cheewasereechon N, Aniwan S, Sripongpan P, Wetwittayakhleng P, Pongpaibul A, Sanpavat A, Pausawasdi N, Charatcharoenwitthaya P, Higgins PDR, Ng SC. Validation of models using basic parameters to differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease: A multicenter study from Asia. *PLoS One.* 2020 Nov 30; 15(11):e0242879.
17. Logan VS. Anorectal tuberculosis. *Proc R Soc Med.* 1969;62(12):1227-1230.
18. Pratap Mouli V, Munot K, Aananthakrishnan A, Kedia S, Addagalla S, Garg SK, Benjamin J, Singla V, Dhingra R, Tiwari V, Bopanna S, Hutfless S, Makharia G, Ahuja V. Endoscopic and clinical responses to anti-tubercular therapy can differentiate intestinal tuberculosis from Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan; 45(1):27-36.
19. Banerjee R, Pal P, Girish BG, Reddy DN. Risk factors for diagnostic delay in Crohn's disease and their impact on long-term complications: how do they differ in a tuberculosis endemic region? *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 May; 47(10):1367-1374.
20. Sharma V, Mandavdhare HS, Dutta U. Letter: mucosal response in discriminating intestinal tuberculosis from Crohn's disease-when to look for it? *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Mar; 47(6):859-860.
21. Sharma V, Verma S, Kumar-M P, Mandavdhare HS, Singh H, Shah J, Kalsi D, Dutta A, Mishra S, Prasad KK, Sharma AK, Dutta U. Serial measurements of faecal calprotectin may discriminate intestinal tuberculosis and Crohn's disease in patients started on antitubercular therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar 1; 33(3):334-338.
22. Sharma V, Mandavdhare HS, Lamoria S, Singh H, Kumar A. Serial C-reactive protein measurements in patients treated for suspected abdominal tuberculosis. *Dig Liver Dis.* 2018 Jun; 50(6):559-562.