

Patrones morfológicos de la tuberculosis: serie de casos en necropsias del Hospital Universitario de Santander entre enero de 2003 y diciembre de 2006

Julio Cesar Mantilla Hernández*
José Arnulfo Pérez Carrillo**
Nelson Cárdenas Durán***

Resumen

La Tuberculosis es una enfermedad que hace 25 años se encontraba controlada, con parámetros clínicos y paraclínicos muy bien definidos para diagnóstico y manejo. Con el advenimiento de la infección por el VIH y el aumento de la desnutrición, se ha presentado un cambio en el espectro de presentación de la tuberculosis. Objetivo: describir los hallazgos morfológicos de la tuberculosis en pacientes fallecidos en un hospital público de tercer nivel, con especial interés en aquellos pacientes con coinfección por VIH-SIDA. Materiales y Métodos: se revisaron 738 protocolos de necropsias realizadas en la morgue del Hospital Universitario de Santander del departamento de patología de la Universidad Industrial de Santander de los años 2003 al 2006, los cuales correspondieron a 17 casos fatales de tuberculosis, se realiza una búsqueda de la literatura en Medline, Scielo y Lilacs en búsqueda de series similares, las cuales se comparan con la presentada en este estudio. Resultados: los 17 casos de tuberculosis fatal, presentan cuatro patrones morfológicos: siete casos (41,2%) son de tuberculosis miliar diseminada, cuatro casos (23,5%) de tuberculosis miliar pulmonar, cuatro casos (23,5%) de tuberculosis de órgano aislado y dos casos (11,7%) de tuberculosis pulmonar cavitada. En pacientes con coinfección VIH-SIDA el patrón morfológico más usual es la tuberculosis miliar generalizada (29 %), en aquellos sin coinfección con VIH-SIDA el patrón morfológico mas común es la tuberculosis de órgano aislado (23 %). Conclusión: se nota un cambio en la forma de presentación morfológica de la tuberculosis, con un predominio de las formas miliar pulmonar y miliar generalizada en especial esta última asociada a infección por VIH. (MED.UIS. 2008;21(1):3-16).

Palabras clave: Tuberculosis. Tuberculosis pulmonar. Tuberculosis Miliar. Virus de Inmunodeficiencia Humana. Infecciones Oportunistas Relacionadas con SIDA. Tuberculosis Urogenital. Autopsia. Tuberculoma Intracraneal.

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo aerobio no esporulado, perteneciente al orden de los *actinomicetales*, del cual se estima una antigüedad entre 15 000 a 20 000 años, que evolucionó de otros microorganismos más primitivos dentro del propio género *Mycobacterium*¹, la enfermedad se logró controlar parcialmente durante el siglo XX gracias al mejoramiento de las condiciones socioeconómicas y al uso de antibióticos específicos, pero en los últimos años se nota un incremento global en el número de casos debido en gran medida al deterioro de los servicios de salud, los desplazamientos forzados, la mayor concentración de la riqueza en cada vez mas pocos individuos, la indigencia, la diseminación del

*MD Patólogo. Director de Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Colombia.

**MD. Universidad Industrial de Santander. Servicio de Urgencias y Cuidado Intensivo Adulto. Clínica Santa Teresa SA. Bucaramanga. Colombia.

***Estudiante Internado Medicina. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Colombia.

Correspondencia: Dr. Julio Cesar Mantilla. Departamento de Patología. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Carrera 32 N. 29-31. Segundo Piso-Edificio Antiguo. Facultad de Salud. Tel: (7) 6345496. e-mail: ncardenas@hotmail.com

Artículo recibido el 07 de junio de 2007 y aceptado para publicación el 12 de diciembre de 2007.

VIH/SIDA y la multiresistencia a los fármacos utilizados contra el microorganismo^{2,3}.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su informe del año 2006, se calcula que en la actualidad un tercio de la población mundial ha estado en contacto con la micobacteria y que uno de cada 10 desarrollará la enfermedad en algún momento de su vida, que cada año enferman de TB en el mundo ocho millones de personas y que es entre las enfermedades infecciosas la segunda causa de muerte en el mundo², a Latinoamérica corresponde el 4% de todos los casos reportados, con 4 000 000 casos nuevos anuales y 75 000 muertes en el mismo período de tiempo², en Colombia, de acuerdo a la información aportada por el Instituto Nacional de Salud (INS), la TB ha permanecido estable, calculando para el año 2005 un total de 9118 casos nuevos de TB, de los cuales, el 84,1% correspondieron a formas pulmonares, 0,5% a tuberculosis meníngea y el restante 15,4% a otras formas extrapulmonares⁴, sin embargo estas cifras deben ser mas elevadas, ya que el nuevo sistema de seguridad social en salud ha provocado un impacto negativo en los problemas de salud publica y en el caso de la tuberculosis ha desaparecido la estructura vertical del programa que funcionaba en el anterior sistema, y con ella la notificación, la vigilancia, la búsqueda activa y las estadísticas sobre la enfermedad⁵.

La TB desde el punto de vista patogénico se clasifica en primaria y secundaria, la TB primaria es la forma de enfermedad que se desarrolla en un individuo sin exposición previa, y en consecuencia no sensibilizado, en ellas, la fuente del microorganismo siempre es exógeno y solo el 5% de ellos desarrolla enfermedad importante, la lesión morfológica que identifica a la TB primaria se denomina complejo de Ghon y está representada por una lesión parenquimatosa con necrosis caseosa, que por lo general es de localización pulmonar subpleural asociado a lesión inflamatoria granulomatosa con necrosis caseosa en ganglios regionales.

La TB secundaria, por lo general se debe a reactivación de formas primarias latentes, la lesión inicial recibe el nombre de tuberculosis apical localizada y corresponde a un pequeño foco de consolidación de menos de 2 cm de diámetro, localizado a 1-2 cm de la pleura apical, el cual exhibe induración fibrosa periférica y necrosis caseosa en su parte central, los ganglios regionales desarrollan proceso necroinflamatorio similar, esta lesión con tratamiento o a veces de manera espontánea puede sufrir encapsulación progresiva, que da lugar a cicatrices fibrocalcificadas que deprimen y arrugan la

superficie pleural y causan adherencias, si la enfermedad progresa, da origen a las formas pulmonar cavitaria, miliar pulmonar, miliar sistémica y tuberculosis de órgano aislado⁶.

La TB pulmonar cavitada aparece cuando la lesión caseosa de localización apical crece de manera progresiva hasta que encuentra la pared de un bronquio y lo erosiona, permitiendo a la lesión evacuar hacia el exterior el material caseoso, con el tiempo se forma una cavidad de contorno irregular recubierta por material caseoso rico en bacilos, estas lesiones al crecer pueden alcanzar y horadar la pared de estructuras vasculares, provocando hemoptisis de variada intensidad según el calibre del vaso y la naturaleza arterial o venosa de éste⁶. Es posible que aparezca TB endobronquial, endotraqueal o laríngea, cuando el material infeccioso que va a ser expectorado o deglutido se pone en contacto con la mucosa de la vía aérea superior, en estos casos, se observan pequeñas lesiones blanquecinas de aspecto granulomatoso^{6,7}.

La TB miliar pulmonar aparece cuando los microorganismos drenan a través de pequeños vasos linfáticos hacia conductos linfáticos principales, alcanzando la circulación venosa, el corazón y después las arterias pulmonares para así diseminarse en ambos pulmones, donde al implantarse los bacilos generan una respuesta de defensa que da lugar a incontables lesiones pequeñas blanco-amarillentas de 2-3 mm de diámetro, las cuales tienden a consolidar, llegando en algunos casos a afectar la totalidad de un lóbulo e incluso el pulmón completo (neumonía alba)⁶.

La TB miliar generalizada surge cuando los bacilos presentes en los focos infecciosos pulmonares alcanzan la circulación venosa pulmonar y una vez en el corazón se diseminan por el sistema arterial general alcanzando cualquier órgano, principalmente hígado, médula ósea, bazo, riñones, suprarrenales, meninges, trompas uterinas y epidídimo⁶.

TB de órgano aislado puede aparecer en cualquiera de los órganos afectados por la diseminación miliar de la enfermedad, pero con la diferencia de la miliar generalizada que aquí se instala de manera preferencial en un único órgano como meninges, riñón, glándulas suprarrenales o trompas de falopio^{6,8,9}.

Teniendo en cuenta el incremento en el número de casos de tuberculosis, y de manera particular, la asociación de la enfermedad a la infección por VIH, se pretende realizar una revisión de los mecanismos fisiopatológicos básicos que median la instalación y

curso de la TB, correlacionarlos con los diferentes patrones morfológicos observados con atención especial a aquellos asociados a infección por VIH-SIDA mediante la descripción de una serie de casos de necropsias realizadas en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander (UIS) y del Hospital Universitario de Santander durante los últimos cuatro años.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente artículo es un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos de necropsias efectuadas en el Departamento de Patología de la UIS en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero del 2003 al 31 de diciembre de 2006.

Se revisaron los protocolos de necropsias realizadas en el Departamento de Patología de la UIS entre el 1 de enero del año 2003 al 31 de diciembre del 2006 los cuales correspondieron a 738 protocolos, se excluyeron 391 casos que corresponden a necropsias perinatales, de los casos restantes: 347 necropsias, se buscaron los reportes en los cuales la TB constituye la causa básica de muerte, obteniéndose finalmente 17 casos (5%).

Se evaluó edad, género, diagnóstico probable de muerte según datos de epicrisis, asociación con infección VIH-SIDA al momento de fallecer y tipo de presentación morfológica de la TB.

Para la discusión de los datos obtenidos se realizó búsqueda de publicaciones en la base de datos de *Medline* disponible en PUBMED de la Biblioteca Nacional de Estados Unidos, para la búsqueda se utilizan como palabras clave en inglés indexadas como término MeSH (en inglés, *Medical Subject Headings*) Tuberculosis con compromiso pulmonar, neurológico, cardiovascular, urogenital, gástrico, hematológico entre otros (“*Tuberculosis*”[MeSH] OR “*Peritonitis, Tuberculous*”[MeSH] OR “*Tuberculoma, Intracranial*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Central Nervous System*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Meningeal*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Urogenital*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Splenic*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Pulmonary*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Pleural*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Pleural*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Miliary*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Cardiovascular*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Lymph Node*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Hepatic*”[MeSH] OR “*Tuberculosis, Gastrointestinal*”[MeSH]) y autopsia (“*autopsy*”[MeSH]). Se combinaron con la partícula (AND), y se delimitaron con parámetros tales como publicaciones

en humanos, artículos en inglés y en español, publicados entre el 1 de Enero de 1990 al 15 de Enero del 2007, de lo cual se obtuvieron 45 artículos, además se realiza una búsqueda de series similares a nuestro estudio en las bases de datos Scielo (*Scientific Electronic Library Online*) y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) para lo cual se obtuvieron cinco artículos de series similares en Latinoamérica, utilizando una metodología similar a la anteriormente descrita. Los datos obtenidos se analizaron utilizando el paquete estadístico Epi Info versión 1.

RESULTADOS

De los 17 casos analizados, el promedio de edad al momento de la muerte es 38 años, el rango de edad oscila entre 20 y 66 años, con respecto al género, diez casos (58,8%) corresponden al masculino y los siete restantes (41,2%) al femenino.

De los 17 casos, nueve casos (53%) según reporte de epicrisis tenían como probable causa de muerte el diagnóstico de tuberculosis, los restantes ocho casos (47%) tenían diagnósticos presuntivos de muerte diferentes al encontrado durante la necropsia. Cabe señalar que siete casos (41%) de los 17 casos presentaban coinfección con VIH-SIDA al momento del fallecimiento.

La totalidad de casos estudiados, corresponden a TB secundaria, es decir se trata de personas con focos primarios latentes, que se activaron por diversas causas, como por ejemplo infección por VIH o desnutrición crónica, representada por el estado de enflaquecimiento extremo, condición ésta observada en todos los casos.

La TB secundaria se caracteriza por la presencia de lesiones apicales pulmonares y afectación en grado variable de los ganglios linfáticos regionales. La TB secundaria presenta varias formas, de las cuales la más frecuentemente observada es la miliar diseminada o generalizada con siete casos que representan el 41,2%, posteriormente le sigue la miliar pulmonar y la TB de órgano aislado con cuatro casos cada una (23,5% cada grupo), y por último dos casos de TB pulmonar cavitada (11,7%). La forma de presentación más común de la TB en pacientes con coinfección con VIH-SIDA al momento de fallecer es la TB miliar diseminada o generalizada, los pacientes con TB que no tenían coinfección por VIH-SIDA presentaban como forma más común la de órgano aislado (Tabla 1).

PATRONES MORFOLÓGICOS DE PRESENTACIÓN DE LA TUBERCULOSIS

Tuberculosis miliar generalizada

En los siete casos con la forma miliar generalizada, se encuentra además de la lesión pulmonar, compromiso necroinflamatorio granulomatoso en múltiples órganos, siendo la pleura y el ganglio linfático afectados de manera constante, seguidos por el bazo en seis de los casos y por el hígado, la médula ósea, las meninges y el peritoneo en cuatro de los casos. El compromiso de los diferentes órganos se observa en la Tabla 2.

Los principales hallazgos macro y microscópicos de la TB miliar generalizada en pulmón están representados por múltiples lesiones nodulares pequeñas, de color blanco-amarillento, con diámetro promedio de 3-4 mm, distribuidas de manera difusa en ambos órganos, en algunas zonas especialmente en lóbulos superiores estas lesiones confluyen para formar lesiones de mayor tamaño, que alcanzan hasta 1,5 cm de diámetro, el análisis microscópico de las mismas revela la presencia de granulomas típicos con linfocitos y células gigantes multinucleadas tipo Langhans, centrados por focos de necrosis, reconociéndose con la coloración de ZN, escasos Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR) y otros incompletos, sin células gigantes y con abundantes células epitelioides, con gran cantidad de bacilos tuberculosos, lesiones

Tabla 1. Patrones morfológicos de presentación de la TB según presencia o no de coinfección con VIH-SIDA.

Patrón morfológico de la tuberculosis	Coinfección con VIH-SIDA (+)		Coinfección con VIH-SIDA (-)		Total (n) (%)
	n	%	n	%	
Miliar generalizada	5	29	2	12	7 (41)
Miliar pulmonar	2	12	2	12	4(24)
Órgano aislado	-	-	4	23	4(23)
Pulmonar cavitada	-	-	2	12	2 (12)
Total	7	41	10	59	17 (100)

observadas en los casos asociados a infección por VIH (Figura 1), el compromiso pleural se expresa por la presencia de múltiples adherencias entre pleuras parietal y visceral, con engrosamiento de las mismas y en uno de los casos se encuentra además derrame pleural tabicado de tipo exudado (Figura 2). En la totalidad de los casos se observan en el corazón placas blanquecinas irregulares sobre la superficie epicárdica, las cuales corresponden a episodios curados de pericarditis fibrinosa, el examen microscópico, muestra sólo escasos linfocitos y material eosinófilo propio de la fibrina organizada, en ningún caso se encuentran granulomas, hallazgo indicativo que estos casos

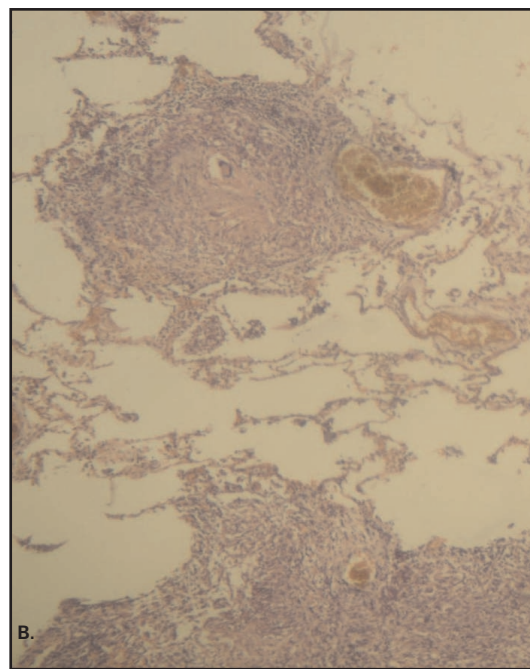
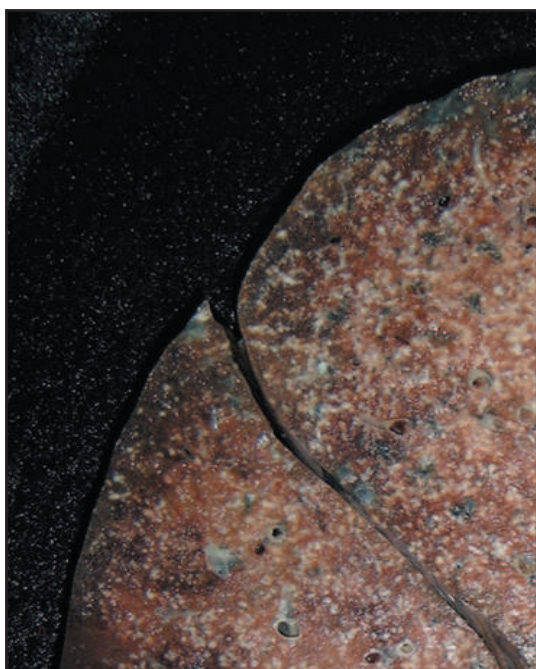


Figura 1. Pulmón. A. Aspecto macroscópico de tuberculosis miliar diseminada.

B. Microfotografía de granuloma tuberculoso (Hematoxilina y eosina - 10x óptico)

Tabla 2. Compromiso extrapulmonar de la TB miliar generalizada o diseminada.

Órgano afectado	Número de casos
Pleura	7
Ganglios linfáticos	7
Bazo	6
Peritoneo	4
Hígado	4
Meninges	4
Médula ósea	4
Sistema genital femenino	3
Riñón	2
Pericardio	2
Intestino delgado y colon	2
Glándulas suprarrenales	2
Sistema genital masculino	2

corresponden a pericarditis fibrinosa de etiología no tuberculosa. En los seis casos en los cuales hay compromiso esplénico, se observan múltiples lesiones blanquecinas de aspecto miliar similares a las descritas en pulmón (Figura 3), el compromiso ganglionar es muy evidente en las cadenas cervicales, mediastinales y en especial en las mesentéricas (Figura 4), peripancreáticas y paraaórticas, estos ganglios linfáticos se encuentran aumentados de tamaño, tienen consistencia blanda elástica y al corte son de color blanco amarillento, con necrosis caseosa en su porción central. Las preparaciones histológicas muestran granulomas con necrosis y abundantes BAAR. Aunque no son hallazgos macroscópicos evidentes, en cuatro casos el estudio microscópico revela múltiples y pequeños granulomas en medula ósea e hígado (Figura 5).

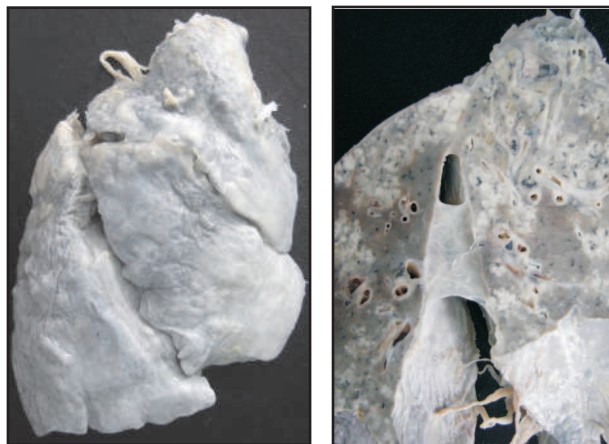
En dos de los casos, se encuentra compromiso del tracto gastrointestinal, uno con compromiso de la

región cecal y otro con lesión del apéndice cecal, en ambos casos se encuentra además un severo compromiso de los ganglios linfáticos regionales y perforación local tanto del ciego como del apéndice, con presencia de peritonitis localizada (Figura 6).

En los casos en que la enfermedad extiende su compromiso al sistema genital femenino, afecta de manera constante las trompas uterinas y la cavidad endometrial (Figura 7). En los dos casos con compromiso genital masculino, se observa en uno múltiples nódulos blanquecinos necróticos en la próstata (Figura 8) y en el restante un nódulo necrótico en el epidídimo del testículo izquierdo.

La extensión de la enfermedad al sistema nervioso central se ve representada por opacidad en las meninges sobre la superficie basal del encéfalo, la observación microscópica permite reconocer notorio infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio linfocitario, con escasos granulomas, y en uno de estos casos una severa vasculitis que interesa arterias de pequeño calibre, con oclusión importante de su luz, alteración que provoca gran lesión hemorrágica en tallo cerebral (Figura 9).

En los dos casos con afectación renal, las lesiones observadas corresponden a nódulos blanquecinos irregulares, con diámetros entre 0,2 y 0,4 cm, algunos de los cuales son visibles al examen externo, pero que la mayoría se tornan evidentes al corte sagital de los órganos, estas lesiones corresponden a focos de necrosis caseosa rodeados por linfocitos, células epitelioides y escasas células gigantes multinucleadas tipo Langhans, que contienen abundantes bacilos tuberculosos, visibles con la coloración de ZN (Figura 10). En dos de los casos se encuentra compromiso de las glándulas suprarrenales observándose granulomas con necrosis caseosa y BAAR.

**Figura 2. Pulmón. Pleuritis por TB.****Figura 3. Bazo. TB Miliar**

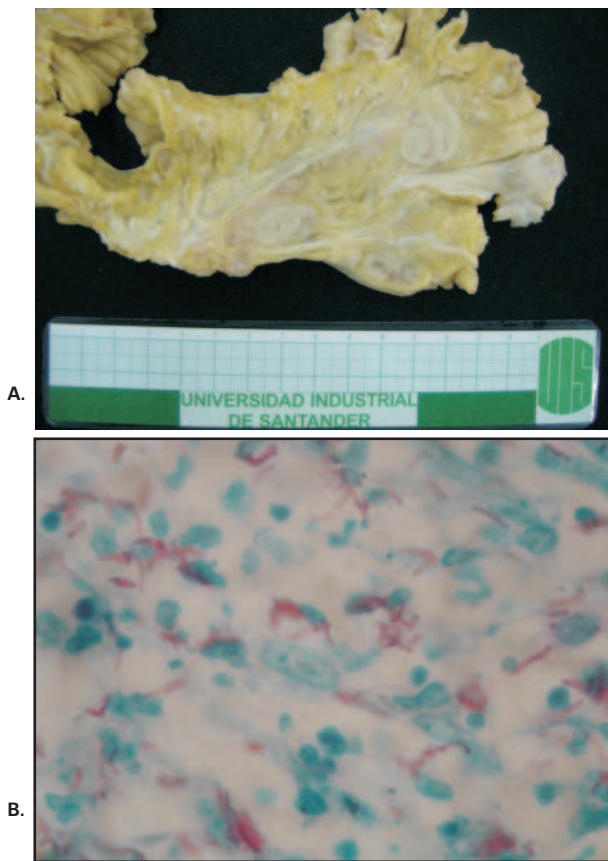


Figura 4. A. Glanglios mesentéricos corte transversal. B. Microfotografía con abundante BAAR. (Coloración ZN-40x óptico).

Tuberculosis miliar pulmonar

En este grupo de casos, las lesiones pulmonares miliares comprometen de manera difusa ambos órganos y el estudio histológico de las mismas muestra incontables granulomas con abundantes células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con zonas de necrosis caseosa, rodeados por fibrosis moderada, la coloración de ZN permite reconocer escasos BAAR. En todos los casos se encuentra compromiso de la pleura, representado por engrosamiento de la misma y en uno de ellos muy severo, con pleuritis fibrosa obliterativa y empiema. En los casos de tuberculosis miliar pulmonar progresiva siempre hay compromiso pleural y de los ganglios linfáticos regionales (Figura 11).

Tuberculosis secundaria de órgano aislado

En los casos revisados, cuatro corresponden a esta forma de la enfermedad, dos de los cuales afectan preferencialmente el sistema renal y dos el sistema nervioso central; en los dos casos de tuberculosis renal, se encuentran riñones aumentados de tamaño, con marcadas adherencias a la cápsula y a la grasa

perirenal, en uno de los casos hay extensa necrosis caseosa que además de afectar al riñón derecho se extiende a la grasa perirenal, a los cuerpos vertebrales dorso-lumbares adyacentes y al músculo psoas ipsilateral con formación de un gran absceso a este nivel, al corte hay hidronefrosis bilateral, con material necrótico de aspecto caseoso que ocupa el sistema pielocalicial dilatado, los uréteres se aprecian engrosados y acortados (Figura 12). De los casos de órgano aislado con compromiso del SNC, muestra el primero de ellos meningitis basal crónica granulomatosa con escasos BAAR, atrofia cerebral y bronconeumonía necrotizante por broncoaspiración y el segundo muestra sobre la superficie basal del encéfalo, opacidad de las meninges y engrosamiento de las mismas, sobre las amígdalas cerebelosas, surco de presión muy notorio, y en el borde del tentorio lado izquierdo una lesión redondeada bien delimitada, de consistencia cauchosa blanda de 2,2 cm de diámetro, la cual comprime el hemisferio cerebeloso ipsilateral, provocando sobre su superficie una profunda depresión, al corte se observa dilatación ventricular moderada, plexos coroides congestivos y en el cerebelo dos abscesos, el mayor de 1,7 cm de diámetro sobre la línea media, y el otro de 1,2 cm en el hemisferio izquierdo (Figura 13). Al examen microscópico se encuentran escasos granulomas, amplias zonas de necrosis e incontables BAAR.

Tuberculosis pulmonar cavitada

Dos casos de los revisados muestran la forma pulmonar cavitada de la enfermedad. En uno de ellos se encuentra lesión caseosa cavitada en lóbulo superior del pulmón derecho, la cual orada por completo la pared de un vaso arterial de pequeño calibre, tanto la caverna como la vía aérea del pulmón se encuentra ocupada por material hemático. El otro caso muestra lesión cavitada de contorno irregular

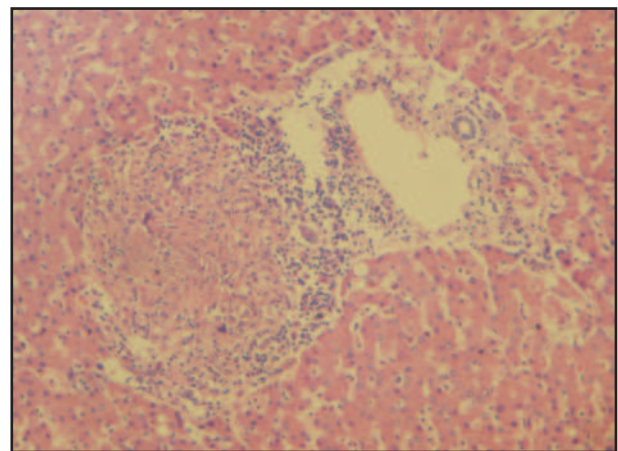


Figura 5. Microfotografía de granuloma hepático en TB miliar diseminada (Hematoxilina y Eosina -10x óptico).



Figura 6. Intestino delgado. TB miliar.

ubicada en el lóbulo superior derecho, con marcado engrosamiento pleural bilateral, en mesenterio en área ileocecal se encuentran múltiples adenopatías, la mayor alcanza 2 cm de diámetro y en íleon terminal, ciego y colon derecho se encuentran múltiples engrosamientos ulcerados de la mucosa, que disminuyen de manera importante la luz intestinal en varios segmentos, el examen histológico del pulmón muestra inflamación granulomatosa rica en bacilos tuberculosos y los cortes de intestino permiten ver inflamación granulomatosa transmural, no identificándose BAAR con la coloración de ZN. Si bien este último caso puede considerarse como un caso aislado de tuberculosis intestinal, se incluye como complicación de una lesión pulmonar cavitada multibacilar, que aparece a consecuencia de la deglución del material infeccioso pulmonar. (Figura 14).

DISCUSIÓN

En los últimos 25 años la TB que se creía dominada, ha incrementado su incidencia a nivel mundial por factores ya comentados, dentro de los cuales uno muy representativo lo constituye su asociación con la infección con VIH-SIDA, que al mismo tiempo ha modificado en alguna medida los patrones morfológicos clásicos de la enfermedad. En nuestro medio uno de los primeros reportes de casos en necropsias fue realizado por García y Ortiz, quienes encuentran que la TB es la primera causa de muerte, 18,6% en el grupo de edad entre los 45 y los 60 años y la segunda causa de muerte, 17% en el grupo de edad entre los 15 y 44 años¹⁰. Posteriormente, García y cols, analizan una nueva serie de casos, encontrando que el patrón más frecuente de la enfermedad corresponde a la TB cavitada, con un 51,72% de los casos, seguida de la TB miliar con un 34,48%¹¹, las diferencias en las formas de presentación de la enfermedad en relación con la serie actual, lo explica el hecho que en ninguna de las series anteriores se incluyen casos de TB asociados a VIH^{10,11}, a nivel



Figura 7. Compromiso genital femenino. TB miliar diseminada.

nacional no existen estudios de necropsias similares que permitan establecer una comparación válida en pacientes que presenten TB asociado a infección por VIH-SIDA.

El presente estudio revela que la distribución de los patrones morfológicos se ha modificado, particularmente por la asociación VIH-SIDA, ya que muestra que la mayoría de los casos corresponden a las formas miliar diseminada y miliar pulmonar y sólo dos casos se consideran como típicos de TB pulmonar cavitada.

Los hallazgos descritos en el presente trabajo muestran al igual que otras series de casos estudiadas



Figura 8. Compromiso genital masculino. Próstata. TB Miliar.

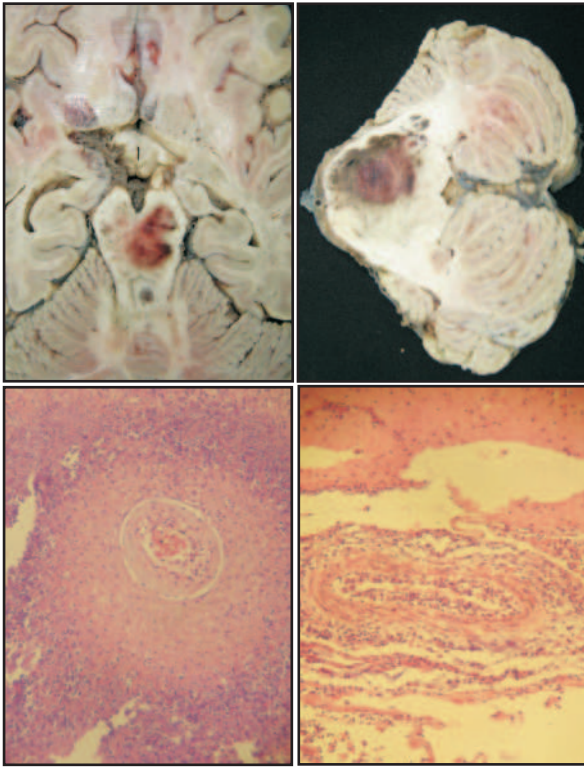


Figura 9. Lesión hemorrágica en tallo cerebral secundaria a vasculitis por TB

en los últimos años en pacientes con infección por VIH-SIDA y desnutrición en países de condiciones socioeconómicas similares a las nuestras como Perú, Brasil, Etiopía y Kenia¹²⁻¹⁵ un predominio de las formas miliar pulmonar y diseminada, sin embargo, en otra serie de seguimiento de casos realizada en España durante tres décadas no se observa un cambio significativo en la distribución de los distintos patrones morfológicos¹⁷, así se tiene que en el Hospital 2 de Mayo en Lima, Perú, un centro de referencia para manejo de pacientes con infección por VIH se realizaron en un período de cinco años 281 necropsias, de las cuales 16 (5,7%) tenían infección por VIH y cuatro de éstas estaban asociadas a TB, correspondiendo dos casos a TB miliar diseminada con amplio compromiso de hígado, nódulos linfáticos, pulmones, ovarios, útero, riñón y glándulas suprarrenales¹².

Otra serie de casos realizada en Sao Paulo, Brasil, revisa 144 necropsias de pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de TB pulmonar, de los cuales 76% (100 casos) tenían infección por VIH, en ellos, se encuentra TB generalizada multibacilar no caseificante en 29% de los casos, mientras que en el restante 71%, se demuestra TB localizada multibacilar no caseificante; en el grupo de los pacientes no infectados por VIH, el 20% de los casos presenta TB pulmonar generalizada paucibacilar y el restante

80%, presenta TB pulmonar localizada paucibacilar, en este último grupo de pacientes que no tenía infección por VIH se encuentran condiciones clínicas asociadas, consideradas factores de riesgo tales como alcoholismo, cáncer, diabetes mellitus y neumonía linfoplasmocitaria¹³.

En el continente africano se han documentado cambios en la evolución clínica de la TB en paciente con infección por VIH-SIDA, tal como se muestra en una serie de casos de necropsias de pacientes con y sin infección por VIH-SIDA, que incluye un total de 122 protocolos de necropsias realizadas en un hospital en Nairobi, Kenia, de éstos el 48,4% de los casos tenía infección por VIH, y de los cuales el 50,7% tenían TB, en ellos la forma miliar generalizada fue el patrón morfológico predominante con 81,6% de los casos, en estas formadas diseminadas los órganos más comprometidos en su orden fueron: bazo (100%), hígado (94%), riñones (52%), tracto gastrointestinal (36%) y glándulas suprarrenales (23%)¹². En esta serie se encontraron dos casos de compromiso en el sistema nervioso central, representados por un tuberculoma y una meningitis, asociados ambos a TB miliar pulmonar¹⁵, el cuadro histológico común a estas lesiones exhibe granulomas con poca actividad de la



Figura 10. Compromiso renal. TB Miliar

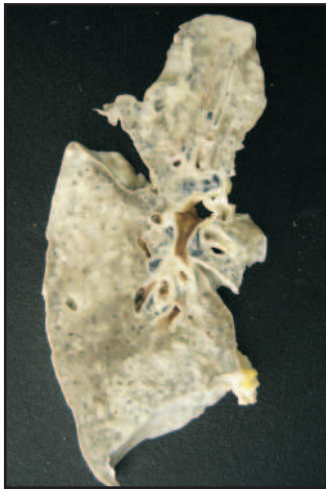


Figura 11. Pulmon. TB miliar.



Figura 12. Riñón. TB de órgano aislado.

inmunidad celular y abundantes BAAR, de las distintas series revisadas, ésta es la que guarda mayor similitud con nuestra serie.

La literatura revisada pone en evidencia un importante incremento en el número de casos fatales por TB, proporcional al aumento de la pandemia por la infección por VIH, en especial en algunos países del África Subsahariana, como Malawi donde hasta el 25% de los casos fatales estudiados mediante necropsia estuvieron relacionados con el SIDA secundario a infección por VIH¹⁸⁻²¹.

TUBERCULOSIS MILIAR

En los casos analizados, se nota un franco predominio de las formas miliar tanto pulmonar como generalizada, por lo que se revisa este patrón morfológico en primera instancia. El término miliar

fue acuñado en 1700 por John Jacob Manget, quien nota la similitud en el tamaño de las múltiples lesiones pulmonares con el de los granos de millo y desde entonces se ha mantenido como la denominación clásica para la forma de TB con múltiples y pequeñas lesiones dispersas, sin embargo la literatura médica mundial a través del tiempo se ha referido a la TB miliar con variados nombres entre los que se sobresalen: TB hematogena, TB generalizada y TB diseminada²². Las primeras descripciones de TB miliar fueron realizadas en la era preantibiótica en niños, pero en la actualidad se nota un drástico cambio en el grupo etáreo, ya que esta forma de enfermedad afecta de manera especial a los adultos jóvenes y mayores que padecen de estados de inmunosupresión como la infección por VIH¹⁹. En series de casos realizadas en Escocia entre 1984 y 1992 se nota un incremento en la media de la edad de presentación de esta forma entre los 59,5 a los 73,5 años. Los datos de necropsia muestran que los órganos con mayor flujo sanguíneo como el bazo, el hígado, los pulmones, la medula ósea, los riñones y las glándulas suprarrenales son los más afectados, tal como se ha encontrado en esta revisión, constituyendo los granulomas la lesión básica representativa de la forma miliar²².

La TB miliar resulta de una forma aguda de diseminación masiva linfohematogena, que se origina por invasión de los bacilos tuberculosos presentes en los focos caseosos hacia los vasos linfáticos y sanguíneos, los cuales se depositan luego en el pulmón, o en cualquier otro órgano⁶, la diseminación permite que en los órganos afectados se formen innumerables lesiones pequeñas, redondeadas de consistencia blanda⁶.

Ocasionalmente, el proceso inflamatorio compromete vasos sanguíneos, causando vasculitis severa, especialmente en los pacientes con meningitis, lo que conduce a la aparición de déficit neurológico

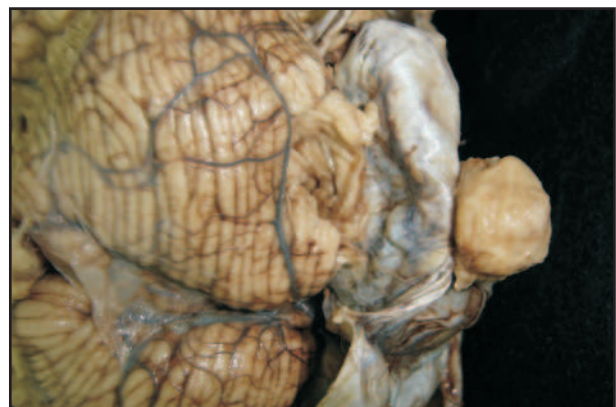


Figura 13. Cerebro. Tuberculoma

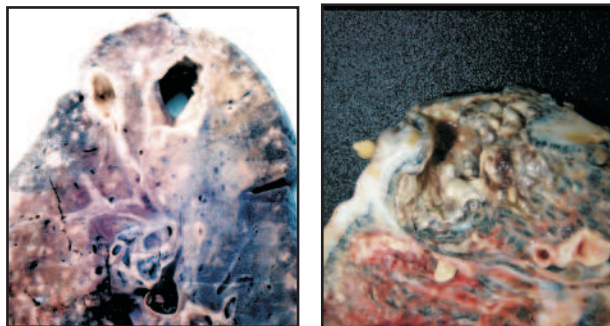


Figura 14. Pulmón. TB Cavitada

focal secundario a lesiones isquémicas y hemorrágicas, manifestaciones observadas en esta serie de casos y que se correlacionan con la literatura respecto al compromiso de la TB miliar^{22,23}.

Es importante recalcar que en los pacientes con infección por VIH, se observan granulomas modificados, con disminución en el número de linfocitos y de células gigantes multinucleadas tipo Langhans, necrosis extensa y abundantes BAAR, cambios que pueden ser atribuidos a una mala amplificación de la respuesta inmune, secundaria a una pobre respuesta de los linfocitos T CD4+ y por consiguiente a una síntesis inadecuada de Factor de Necrosis Tumoral α como se ha descrito en otras revisiones²⁴⁻²⁶.

Es importante anotar que la mayoría de estos pacientes a quienes se les realizó necropsia presentaban manifestaciones clínicas muy inespecíficas, y que por lo complejo del cuadro sólo en nueve casos se pudo realizar el diagnóstico clínico de TB, datos que son acordes con estudios similares^{15,16, 24,27-29}.

La TB diseminada se caracteriza por un estado agudo, no reactivo, que puede ocurrir como resultado de una primoinfección o como un evento terminal progresivo de una TB sin tratamiento. En los niños, la enfermedad puede ser subaguda o severa, con fiebre alta y sudoración nocturna. La efusión pleural, la peritonitis y la meningitis se presentan hasta en los dos tercios de los casos. Los adultos jóvenes pueden exhibir una enfermedad más crónica, con menor grado de severidad, los adultos mayores por lo general presentan una enfermedad insidiosa de larga duración que dificulta su diagnóstico. La hiponatremia por secreción inapropiada de hormona antidiurética, insuficiencia adrenal y el síndrome de dificultad respiratoria agudo puede acompañar a este estado^{22,30}.

La TB no reactiva es una forma rara que se caracteriza por abscesos necróticos con abundantes BAAR sin granulomas adecuadamente formados. Estos abscesos se pueden desarrollar en hígado, bazo, medula ósea, pulmones y riñones que se manifiestan con síndrome séptico lo cual conduce a la muerte al paciente. Esta forma se presenta en pacientes con infección por VIH-SIDA, neoplasias del sistema hematolinfático, terapia crónica de esteroides e inmunosupresores, diabetes mellitus y ancianos^{22,31,32}.

TUBERCULOSIS MENÍNGEA Y TUBERCULOMA

La TB del sistema nervioso central se presenta hasta en el 10% de todos los casos y se manifiesta por la presencia de enfermedad parenquimatosa en forma de tuberculoma, absceso y meningitis²³.

El tuberculoma corresponde a una lesión conformada por granulomas caseificantes parenquimatosos de 2 cm o menos, que pueden ser únicos o múltiples, ubicados de manera indiferente en los compartimentos supra e infratentorial, que pueden observarse en la tomografía axial computarizada central simple y contrastada^{23,33}, éstas lesiones se asocian a la TB miliar pulmonar o se pueden presentar aisladamente sin presencia de enfermedad activa en otros órganos³³. Aunque esta manifestación de la TB es infrecuente, se ha observado un incremento a nivel mundial en pacientes con infección por VIH y en aquellos con consumo crónico de inmunosupresores^{22,31,33}, en nuestro caso no se encuentra asociación con ninguna de estas condiciones clínicas, aunque era muy evidente el estado de desnutrición de este paciente, por el enflaquecimiento extremo. Los pacientes con tuberculoma suelen consultar por cefalea intensa progresiva, episodios convulsivos, focalización del examen neurológico o cambios en el estado de conciencia^{23,33}. En contraste los abscesos por TB se manifiestan imagenológicamente como una lesión que ejerce efecto de masa con edema perilesional^{22,33}.

La meningitis por TB tiene un espectro que se observa típicamente en niños de países con alta incidencia de la enfermedad, que se desarrolla dentro de los tres a seis meses siguientes a la primoinfección²². En adultos, la TB meníngea se presenta en el 10 al 30% de los casos con TB miliar, resultado de una reactivación de un foco meníngeo latente, que puede producir obstrucción del líquido cefalorraquídeo a nivel de la medula espinal, o desencadenar una respuesta de hipersensibilidad posterior al contacto de exudados con el tejido cerebral con posterior desarrollo de vasculitis y subsecuente infarto manifestándose como hemiplejía o cuadriplejía, tal como se observó en esta serie de casos^{26,33-36}.

TUBERCULOSIS PULMONAR Y PLEURITIS CRÓNICA

Las manifestaciones pulmonares de la TB miliar están muy bien descritas en los libros clásicos de patología⁶ con un compromiso en forma de lesiones granulomatosas diseminadas en toda la arquitectura pulmonar, que en algunas series de necropsias en edades pediátricas representan el 26% de la muertes en pacientes inmunocompetentes por causas pulmonares³⁷.

Otra forma de TB pulmonar es la cavitada, en series de estudio en pacientes con infección es frecuente encontrar este tipo de forma como lo demuestra un estudio realizado en Italia, en el cual se revisaron imágenes radiológicas del tórax en pacientes infectados con VIH, recolectando 219 casos en un periodo de 15 años, de los cuales 109 casos tenían hallazgos compatible con TB, y el 63% (69 pacientes) de estos pacientes revisados eran radiológicamente de la forma cavitada, pero el 75% de la muestra investigada con TB pulmonar cavitada tenían infección por VIH con recuentos de linfocitos CD4+ menor de 200 células/mm³⁸.

Un hallazgo constante en los pacientes revisados en esta serie es la pleuritis crónica asociada en un caso a empiema pleural por TB pulmonar activa. Actualmente, en la literatura se reporta que de un 30 a un 60% de los derrames pleurales de origen infecciosos son debidos a TB^{39,40}, en Estados Unidos se reportan 1000 casos/año de derrame pleural por TB, siendo una de las presentaciones extrapulmonares más frecuente⁴¹. Es usual observar derrame pleural en casos de primoinfección por TB en niños y adolescentes, pero en la edad adulta la incidencia resulta mayor en pacientes con TB e infección por VIH, alcanzando hasta un 60% en series de casos africanas^{41,42} y brasileñas⁴³, otro estudio realizado en Texas, durante seis años se recolectaron 2226 casos de TB pulmonar, 156 de los cuales tenía derrame pleural y el 31% de los casos con TB pulmonar asociado a derrame pleural tenía infección por VIH⁴⁴, estos datos son muy similares a los observados en Europa⁴⁵.

PERICARDITIS Y MIOCARDITIS TUBERCULOSA

La pericarditis por TB, es una presentación poco frecuente de la TB extrapulmonar, alcanzando en una serie hasta el 11%⁴⁶. La infección llega al pericardio por extensión desde el mediastino, los pulmones o a partir de una lesión caseosa retrocardíaca^{46,47}. La lesión del endocardio y de las arterias coronarias es excepcional, en casos de necropsia reportados en algunos países de África, se encuentra derrame

pericárdico hasta en el 50% de los pacientes con TB que presentan derrame pleural y pleuritis crónica y que fallecen a causa de la enfermedad⁴⁸. Con respecto al miocardio, un estudio de necropsias en Ciudad del Cabo, reporta una incidencia del 0,14%⁴⁵. Los sitios más frecuente afectados son la aurícula derecha y el ventrículo izquierdo por continuidad con los ganglios mediastinales. Se describen tres tipos de compromiso miocárdico por TB: nodular, miliar e infiltrativo difuso^{46,47}. Otro sitio en donde se puede encontrar la lesión tuberculosa en el corazón, es el cono arterioso derecho descrito, lesión denominada Tuberculoma de Weigert⁴⁷. En nuestro estudio no se encuentra miocarditis, ni pericarditis por TB, aunque la mayoría de los casos tenían cambios de pericarditis fibrinosa curada.

TUBERCULOSIS RENAL Y GENITAL

La TB genitourinaria ha sido reportada en 4 a 8% de los pacientes con TB pulmonar²³. En series de pacientes sin tratamiento alcanza hasta el 16% de los casos. Las manifestaciones clínicas sobresalientes incluyen disuria, polaquiuria y cólico renal. Los riñones se afectan frecuentemente por diseminación hematogena a partir de un foco pulmonar, causando en el riñón necrosis parenquimatosa, calcificaciones y en formas avanzadas distorsión pielocalicial, en la vejiga y los uréteres, es característica la fibrosis, la cual conduce al acortamiento de estos últimos, la tracción que ejerce el uréter acortado y fibrótico en la vejiga, es responsable del reflujo vésico ureteral y de la típica imagen en hoyo de golf que se observa en la mucosa vesical en el sitio donde desemboca el uréter²³. La TB también puede ocurrir en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal²³. En relación a los órganos genitales el epidídimo es el más comprometido pero también puede extenderse a testículos, próstata o uretra⁹.

La TB genital femenina es una causa importante de infertilidad y puede presentarse por dolor pélvico inespecífico, cambios en el patrón menstrual y hemorragia uterina anormal^{48,49}. Por lo general es de origen hematógeno, pero las trompas de falopio pueden afectarse por continuidad de un foco intrabdominal⁴⁸. Las series describen que las trompas de Falopio son el sitio más frecuente de presentación en el 94% de los casos y pueden avanzar causando peritonitis o endometritis, tal como se pudo evidenciar en un caso de esta serie⁴⁹. Otros sitios que puede afectar la TB genital en la mujer son el endometrio (50-60%) ovario (20-30%), y cérvix (1%) tal como lo plantea una serie de casos documentados en Estados Unidos⁴⁹⁻⁵¹. Es importante tener en cuenta que la TB puede contribuir en la mortalidad materna, tal como

se evidencia en una revisión de 95 casos de necropsias en gestantes realizado en la India, se encuentra en un período de siete años, que la TB diseminada con compromiso de órganos genitales fue responsable de la muerte del 15,8% de las pacientes, de las cuales una sola tenía de manera simultánea infección por VIH⁵².

ADENITIS TUBERCULOSA

El sistema linfático es uno de los sitios extrapulmonares en donde se manifiesta con mayor frecuencia la TB, tal como lo muestra esta serie de casos, en la cual la presencia de adenopatías cervicales constituye uno de los hallazgos constantes en el examen externo e interno durante la necropsia, tal como lo describen otras series entre ellas la de Nepal, la cual reporta adenomegalias en el triángulo posterior del cuello en el 51% de los casos⁴⁶. Otras cadenas ganglionares afectadas por la TB, son las mediastinales, su compromiso está muy relacionado con la integridad del sistema inmune de los pacientes y se encuentran afectados de manera constante en los pacientes VIH positivos con recuento de células CD4+ menor a 200/ μ L, un hallazgo similar se ve en los casos de TB primaria en niños sin infección por VIH⁵³. Una característica para resaltar en los pacientes infectados por VIH es la presencia de linfadenopatías abdominales mesentéricas y retroperitoneales paraaórticas y peripancreáticas con amplia necrosis caseosa, asociadas o no a lesiones miliares sobre la serosa peritoneal⁵⁴.

TUBERCULOSIS INTESTINAL

Para finalizar es importante mencionar otros sitios comprometidos por la TB miliar, como lo son el tracto gastrointestinal en toda su extensión, el peritoneo y los ganglios mesentéricos. El compromiso a este nivel se aumenta en pacientes con infección por VIH, alcanzando hasta el 16,6% en estos casos⁵⁵. Globalmente, la TB abdominal ocupa el sexto lugar en cuanto a frecuencia de afectación después de los sistemas respiratorio, linfo-hematopoyético, genitourinario, osteomuscular y nervioso central. Los mecanismos por lo cuales la cavidad abdominal se infecta son varios, pero la diseminación hematogena a partir de un foco pulmonar activo, la deglución de bacilos presentes en las secreciones bronquiales, o directamente por continuidad desde un foco torácico son los principales^{54, 55}. La localización predilecta es el área íleo cecal, donde reside la mayor cantidad de tejido linfático en la mucosa del intestino y donde son más numerosos los ganglios linfáticos⁵⁵. El peritoneo se afecta a partir de un foco intestinal desde donde se extiende la infección a los ganglios linfáticos vecinos o por contigüidad en casos de salpigintis por TB⁵⁵.

CONCLUSIONES

El presente estudio revela que la distribución de los patrones morfológicos se ha modificado, particularmente por la asociación VIH-SIDA, ya que muestra que la mayoría de los casos corresponden a las formas miliar diseminada y miliar pulmonar y sólo dos casos se consideran como típicos de TB pulmonar cavitada.

SUMMARY

Morphological patterns of tuberculosis: series of fatal cases at Hospital Universitario of Santander between January 2003 and December 2006

Twenty five years ago, Tuberculosis (TB) was a well-controlled illness, with very well-defined clinical and paraclinical diagnosis and handling parameters. The outbreak of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, together with raised malnutrition levels, has resulted in a changed clinical manifestation of TB.

Objective: To conduct fatal TB necropsy case series along last four years. Materials and Methods: 738 necropsy protocols conducted at the morgue of Hospital Universitario of Santander by the Pathology Department at the Universidad Industrial of Santander between January 1st 2003 and December 31st 2006 were reviewed of which 17 protocols corresponded to fatal TB cases. Additionally, MedLine Literature was analyzed including a comparison of result to series similar to that of this study.

Results: 17 fatal TB cases are included, presented in four morphological patterns: seven cases (41,2%) of Disseminated TB, four cases (23,5%) of pulmonary miliary TB, four cases (23,5%) isolated organ TB, and two cases (11,7%) of cavitary pulmonary TB. Conclusion: TB changed its most frequent cavitary pulmonary TB manifestation into disseminated miliary form affecting predominantly lung, lymph node, spleen, liver, kidney and adrenal gland of HIV-infected patients or extreme malnutrition cases. Increased central nervous system compromise is evident not only as meningitis with outstanding vasculitis but also as abscess and Tuberculoma. The series also shows slight compromise of organs such as prostate, testes, uterus and small intestine. (MED.UIS 2008;21(1):3-16)

Key words: Tuberculosis. Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis military. Autopsy. Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS-Related Opportunistic Infections. Tuberculoma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daniel TM. The impact of tuberculosis on civilization. *Infect Dis Clin North Am* 2004 Mar;18(1):157-65.
2. World Health Organization [WHO]. Fact Sheet 104: Tuberculosis. Geneva: WHO, 2005. Available at: factsheets/who104/index.html. Revisado el 1 Enero de 2007.
3. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003 Sep 13;362:887-99.
4. Instituto Nacional de Salud. Informe del VI periodo epidemiológico de Micobacterias. Subdirección de Vigilancia y Control en Salud Pública. 2005. Available at: http://www.ins.gov.co/pdf/vcsp/Informes/Informe_micobacterias-6.pdf. Revisado el 15 de Enero de 2007.

5. Ospina S. La tuberculosis, una perspectiva histórico epidemiológica. *Infectio* 2001;5(4):241-250.
6. McAdam AJ, Sharpe AH. Enfermedades Infecciosas. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Contran, Patología Estructural y Funcional. Séptima Edición. Madrid, 2005: 385-91.
7. Smallman LA, Clark DR, Raine CH, Proops DW, Shenoi PM. The presentation of laryngeal tuberculosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1987 Jun;12(3):221-5.
8. Molovi A., LeFock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am.* 1985; 69: 315-31.
9. Gow J.G. Tuberculosis Genitourinaria. En: Schlossberg. Tuberculosis e infecciones por Mycobacterias no tuberculosas. Cuarta edición. Editorial McGraw-Hill. p.222-31.
10. García E, Ortiz S. Causas de muerte en pacientes a quienes se practicó autopsia entre 1977 y 1988 en el Hospital Universitario "Ramón González Valencia". *Médicas UIS* 1990; 4: 8-14.
11. García E, Acevedo A, Vargas CI, García CA, Olarte O. Hallazgos Morfológicos de Tuberculosis en Autopsias realizadas entre 1988 y 1995 en el Departamento de Patología de la Universidad Industrial de Santander y el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga. *Médicas UIS* 1999; 13 (1):6-11.
12. Eza D, Cerrillo G, Moore DA, Castro C, Ticona E, Morales D, et al. Postmortem findings and opportunistic infections in HIV-positive patients from a public hospital in Peru. *Pathol Res Pract* 2006;202(11):767-75.
13. Gutiérrez EB, Trevisan DM, Saldiva PHN, Capelozzi VL. Autopsy-proven Determinants of Death in VIH-Infected patients treated for Pulmonary Tuberculosis in Sao Paulo, Brazil. *Pathol Res Pract* 2002;198:339-46.
14. Lulu K, Berhane Y. The use of simplified verbal autopsy in identifying causes of adult death in a predominantly rural population in Ethiopia. *BMC Public Health* 2005 Jun 3;5(1):58.
15. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ng'ang'a LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000 May 1;24(1):23-9.
16. Morales M, Guerra JM, Moreno VJ, Varona JF, et al. Tuberculosis in the autopsy: analysis of 1977 autopsies performed between 1974 and 2002. *Eur J Internal Med* 2003;14:S53.
17. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high VIH prevalence populations in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2001;15(2):143-52.
18. Schwenk A, Macallan DC. Tuberculosis, malnutrition and wasting. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:285-91.
19. Joaquin AF, Carandina L, Defaveri J. Tuberculosis in necropsies performed at the Department of Pathology of Botucatu Medical School. *J. bras. patol. med. lab* 2006;42(3):193-200.
20. Arora VK, Seetharaman ML, Gowrinath K, Rao RS. Lung and HIV infection with special reference to tuberculosis: preliminary report on 20 HIV-1 seropositive cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1993 Jul;35(3):103-12.
21. Afessa B, Green W, Chiao J, Frederick W. Pulmonary complications of HIV infection: autopsy findings. *Chest* 1998 May;113(5):1225-9.
22. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005 Jul;5(7):415-30.
23. Myers JN. Miliary, central nervous system, and genitourinary tuberculosis. *Dis Mon* 2007 Jan;53(1):22-31.
24. Schluger NW, Burzynski J. Tuberculosis and HIV infection: epidemiology, immunology, and treatment. *HIV Clin Trials* 2001 Jul;2(4):356-65.
25. Raja A, Uma Devi KR, Ramalingam B, Brennan PJ. Improved diagnosis of pulmonary tuberculosis by detection of free and immune complex-bound anti-30 kDa antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004 Dec; 50(4):253-9.
26. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004 Oct;120(4):213-32.
27. Rowinska-Zakrzewska E, Szopinski J, Remiszewski P, Szymanska D, Miller M, Pawlicka L, et al. Tuberculosis in the autopsy material: analysis of 1500 autopsies performed between 1972 and 1991 in the Institute of Tuberculosis and Chest Diseases, Warsaw, Poland. *Tuber Lung Dis* 1995 Aug;76(4):349-54.
28. Veiga GM, Riestra MM, Fresno FM, Gonzalez GM, Ablanado AP, Herrero ZA. [Miliary tuberculosis. Autopsy study of 29 cases]. *An Med Interna* 1995 Jan;12(1):17-20.
29. Stack RJ, Bickley LK, Coppel IG. Miliary tuberculosis presenting as skin lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990 Nov;23(5 Pt 2):1031-5.
30. Bourbonnais JM, Sirithanakul K, Guzman JA. Fulminant miliary tuberculosis with adult respiratory distress syndrome undiagnosed until autopsy: a report of 2 cases and review of the literature. *J Intensive Care Med* 2005 Nov;20(6):354-9.
31. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003 Mar;3(3):148-55.
32. Lawn SD, Butera ST, Shinnick TM. Tuberculosis unleashed: the impact of human immunodeficiency virus infection on the host granulomatous response to Mycobacterium tuberculosis. *Microbes Infect* 2002 May;4(6):635-46.
33. Alkhani A, Al-Otaibi F, Cupler EJ, Lach B. Miliary tuberculomas of the brain: case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Jun;108(4):411-4.
34. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis* 2003 Sep;3(9):578-90.
35. Bonadio M, Carpi A, Gigli C, Virgone E, Carneglia L. Epidemiological and clinical features of 139 patients with tuberculosis at a teaching hospital in Italy (Pisa, 1996-2000). *Biomed Pharmacother* 2005 Apr;59(3):127-31.
36. Alkhani A, Al-Otaibi F, Cupler EJ, Lach B. Miliary tuberculomas of the brain: case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 Jun;108(4):411-4.
37. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet* 2002 Sep 28;360(9338):985-90.
38. Busi RE, Schinina V, Palmieri F, Girardi E, Bibbolino C. Cavitary pulmonary tuberculosis HIV-related. *Eur J Radiol* 2004 Nov;52(2):170-4.
39. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. *Biomédica* ;26(1):71-80.
40. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. *Dis Mon* 2007 Jan;53(1):16-21.

41. Ibrahima WH, Ghabana W, Khinjia A, Casina R, et al. Does pleural tuberculosis disease pattern differ among developed and developing countries. *Res Med* 2005;99:1038-45.
42. Nwachokor FN, Thomas JO. Tuberculosis in Ibadan, Nigeria: a 30 year review. *Cent Afr J Med*. 2000 Nov;46(11):287-92
43. Kerr-Pontes LRS, Oliveira FA, Freire CA. Tuberculosis associated with AIDS: the position in a Northeastern region of Brazil. *Rev. Saúde Pública* 1997;31(4):323-9
44. Qiu L, Teeter LD, Liu Z, Ma X, Musser JM, Graviss EA. Diagnostic associations between pleural and pulmonary tuberculosis. *J Infect* 2006;53(6):377-86.
45. Valdes L, Pose A, San JE, Marti, nez Vazquez JM. Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med* 2003;14(2):77-88.
46. Dada MA, Lazarus NG, Kharsany AB, Sturm AW. Sudden death caused by myocardial tuberculosis: case report and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2000 Dec;21(4):385-8.
47. Cherian G, Uthaman B, Salama A, Habashy AG, Khan NA, Cherian JM. Tuberculous pericardial effusion: features, tamponade, and computed tomography. *Angiology* 2004 Jul;55(4):431-40.
48. Díaz-Peromingoa JA, Mariño-Callejoa AI, González C, García J, et al. Tuberculous myocarditis presenting as long QT syndrome. *Eur J Internal Med* 2000; 11: 340-2.
49. Troncoso A, Gulotta H, Benetucci J, Rodriguez RE. Genital manifestations in women with AIDS. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2005 Jan;4(1):16-9.
50. Chavhan GB, Hira P, Rathod K, Zacharia TT, Chawla A, Badhe P, et al. Female genital tuberculosis: hysterosalpingographic appearances. *Br J Radiol* 2004 Feb;77(914):164-9.
51. Hassoun A, Jacqueline G, Huang A, Anderson A, Smith MA. Female genital tuberculosis: uncommon presentation of tuberculosis in the United States. *Am J Med* 2005 Nov;118(11):1295-6.
52. Kavatkar AN, Sahasrabudhe NS, Jadhav MV, Deshmukh SD. Autopsy study of maternal deaths. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 Apr;81(1):1-8.
53. Baskota DK, Prasad R, Kumar SB, Amatya RC. Distribution of lymph nodes in the neck in cases of tuberculous cervical lymphadenitis. *Acta Otolaryngol* 2004 Nov;124(9):1095-8.
54. Barnes PF, Lakey DL, Burman WJ. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2002 Mar;16(1):107-26.
55. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004 Oct;120(4):305-15.