

## **TUBERCULOSIS E INFERTILIDAD MASCULINA**

### **Reflexiones a partir de cuatro casos**

López Costa S, Odriozola A., Katz N, Rojas L, Salas J, Lazzarini H, Halac D, Trombini M., Frasnado D., de Miceu S, Jufe L Mendeluk G.R.  
Servicio de Urología, Hospital J. A. Ramos Mejía- , Departamento de Bioquímica  
Clínica, Fac. de Farmacia y Bioquímica.UBA.

#### RESUMEN

La prevalencia de la tuberculosis sigue siendo alta; permaneció casi sin cambios durante el último siglo debido a la pobre condición socioeconómica de nuestra población hospitalaria y el advenimiento del HIV. El 20% de los pacientes con tuberculosis va a desarrollar una manifestación extrapulmonar con el tiempo, siendo la genitourinaria la más frecuente. Se analizarán cuatro pacientes que asistieron a la consulta urológica en los últimos dos años: dos sin historia de tuberculosis pulmonar, uno que padeció tuberculosis miliar y un paciente HIV positivo. Es el objetivo de esta presentación alertar al grupo de salud acerca de las consecuencias antes impensadas de la tuberculosis en nuestros pacientes, pudiendo ser causa de infertilidad masculina secundaria.

#### ABSTRACT

The worldwide prevalence of tuberculosis(TB) is still high and has remained almost unchanged over the past century as a result of increasing incidence in countries of the Third World and the advent of HIV infection. Twenty per cent of patients with tuberculosis will develop an extrapulmonary manifestation over time, the most common site being the genitourinary tract. Four patients attending our Urologic Clinic in the last two years are analyzed: two with no history of pulmonary TB, one who had a miliar TB and an HIV positive patient. This case series study aimed to bring to light the importance of considering tuberculosis as a cause of secondary male infertility.

***Palabras clave:*** *Tuberculosis genitourinaria, Infertilidad masculina, Obstrucción de conductos eyaculadores, Epididimitis, Orquitis*

*Este trabajo fue presentado en el "Frontiers in Reproduction Symposium 2008", el que se realizó entre los días 12 y 14 de junio del 2008 en el Marine Biological Laboratory sito en Woodshole, MA, U.S.A.*

## INTRODUCCION

La tuberculosis (TBC) es la principal causa de enfermedad y muerte en el mundo. En el año 2006 se reportaron 9,2 millones de nuevos casos y 1.7 millones de muertes, de las cuales 0.7 millones de casos y 0.2 millones de muertes ocurrieron en pacientes HIV positivos (1). Se da en las clases bajas y medias, afectando mayoritariamente a la población en edad reproductiva (31-52 años) (2). El control de esta enfermedad se ha planteado en las Naciones Unidas como un objetivo prioritario para el nuevo milenio y pretende asegurar que la prevalencia y mortalidad disminuyan a la mitad respecto a 1990 en el año 2015(3).

La infección se adquiere por la inhalación de gotas de *flügge* eliminadas por el estornudo de pacientes con TBC (TBC pulmonar primaria). El periodo de latencia es variable y puede abarcar toda la vida del paciente infectado (4). A través del tiempo estos pacientes pueden desarrollar manifestaciones extrapulmonares, siendo el segundo sitio más común el tracto genitourinario (14%) (5). Sólo en el 5% de los casos se ha reportado meningitis tuberculosa (2).

Es el objetivo de esta presentación alertar al grupo de salud acerca de las consecuencias antes impensadas de la tuberculosis en nuestros pacientes. Esta patología que parecía casi erradicada, volvió a la clínica aún fortalecida con el advenimiento del HIV. Sumado a esto la pobre condición socioeconómica de la población hospitalaria que se ve exacerbada por una inmigración vulnerable resultan en que la incidencia de la TBC en nuestros pacientes sea alta y con manifestaciones poco frecuentes. Reportamos cuatro casos de pacientes que concurren a la consulta urológica en los últimos dos años.

## MÉTODOS Y PACIENTES Métodos diagnósticos de TBC

El hallazgo de tuberculosis (TBC) continúa siendo un reto, el principal problema estriba en no tener en cuenta su prevalencia a la hora de pensar en los diagnósticos posibles.

La hipersensibilidad retardada es útil para el diagnóstico; la prueba de Mantoux se realiza al administrar intradérmicamente el derivado proteínico purificado (PPD), una induración de 10 mm o más, es considerada una reacción positiva sugestiva de infección tuberculosa; el índice de falsos negativos en pacientes con TBC activa varía de 5 a 25%. Una alteración en la hipersensibilidad retardada de los pacientes, debida a la edad, desnutrición, inmunosupresión, cáncer, o uso de drogas inmunosupresoras, disminuye la sensibilidad de la prueba (6).

La técnica más simple para reconocer bacilos ácido- alcohol resistente (BAAR), es la de Ziehl-Nielsen. La probabilidad de encontrar BAAR en la muestra depende de su concentración por ml; así con una concentración de 1000, 5000 a 10000, 20000 a 50000 y de 100000 a 300000/ml, se obtiene BAAR positivo en 30, 58, 90 y 96% de los casos respectivamente (6).

El cultivo es el método más sensible y específico para el diagnóstico de TBC pero su desventaja radica en el prolongado tiempo de incubación que necesita el *Mycobacterium tuberculosis* para su crecimiento. El cultivo de Lowestein-Jensen, presenta en promedio un período de incubación de 6 semanas (6).

Otros métodos diagnósticos, como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), la cual es una técnica sensible y rápida que puede realizarse en cualquier muestra. La PCR requiere mínimas cantidades de ADN, puede informarse en menor tiempo que las demás pruebas y usarse para monitorear la respuesta al tratamiento (7,8).

En lo que respecta al diagnóstico de TB genito-urinario, generalmente es post-quirúrgico (9). Se realizan estudios histopatológicos en los cuales predominan granulomas confluentes formados por células epitelioides rodeadas por una zona de fibroblastos y linfocitos donde suelen existir las células de Langhans. Las lesiones pueden ser de tipo: esclerosantes, lesiones con tendencia caseosa, lesiones ulceradas y lesiones cavernosas.

El examen directo de orina es anormal en el 90% de los pacientes. El hallazgo más frecuente es una piuria acida estéril, frecuentemente acompañada de hematuria y proteinuria. En cuanto a las pruebas por imagen, la radiografía simple de abdomen puede mostrar crecimiento de un riñón o borramiento de las siluetas renales o del psoas. El urograma excretor nos da elementos morfológicos y funcionales del aparato urinario, insustituible para el diagnóstico. Aproximadamente el 95% tendrá alguna alteración: anulación funcional de un riñón (47%), disminución de la capacidad vesical (27.5%), calcificaciones finas más densas en la periferia o litiasis. Otros estudios posibles son: el centellograma renal, la ecografía, la citoscopia y en casos puntuales tomografía computada.

### Pacientes

Se analizaron cuatro casos de pacientes que asistieron a la consulta en el Servicio de Urología del Hospital J. M. Ramos Mejía. Se realizó anamnesis, examen físico, se solicitaron estudios complementarios y se recurrió a la cirugía cuando fue necesario.

Caso 1: Paciente de 46 años de edad que consulta por un cuadro de epididimitis derecha (Fig 1- Ecografía testicular) y no responde al tratamiento antibiótico por vía oral ni endovenosa. Como antecedentes presentó anulación funcional renal derecha (Fig 2a: ecografía renal, 2b: urograma excretor, 2c: radiorenograma) y asma. RX tórax normal.



*Fig.1:Ecografía testicular  
Diagnóstico ecográfico de epididimitis  
derecha con áreas heterogéneas*



Fig 2-a: Ecografía renal:muestra uronefrosis,dilatación renal



Fig2-b: Urograma excretor o pielografía endovenosa Anulación renal derecha

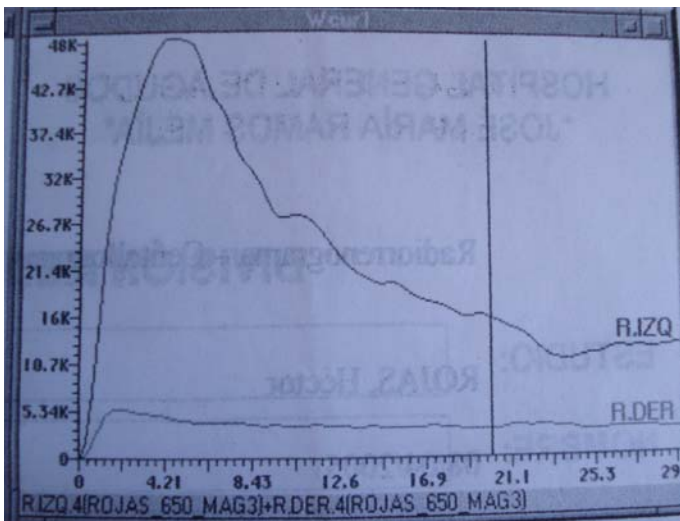


Fig 2-c: Radiorrenograma:muestra riñon derecho no funcional

Laboratorio: HIV negativo, Subunidad  $\beta$  GCH sérica negativa y  $\alpha$ -feto proteína sérica normal, orina completa con escasos leucocitos, urocultivo negativo, BAAR en orina seriado negativo.

PPD: negativo.

Se decide exploración quirúrgica por vía inguinal por orquiepididimitis absecedada, realizándose orquidofunculectomía derecha. Evoluciona con infección de la herida quirúrgica que cicatriza por segunda intención.

Anatomía patológica: epidídimo absecado con granuloma tuberculoide.

Tratamiento: esquema de cuatro drogas (rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol) durante nueve meses con franca mejoría de la herida quirúrgica.

A los seis meses de comenzado el tratamiento evoluciona con formación nodular en el epidídimo contralateral. Previo a una nueva cirugía se solicita espermograma para evaluar criopreservación.

Estudio seminal: la muestra reportada presentó al estudio macroscópico viscosidad aumentada, color amarillento, hipospermia (volumen: 1.2ml, Valor de referencia: 2-6 ml (10) y pH ácido (6.4, Valor de referencia: 7.8-8.2 (10). Microscópicamente resultó una azoospermia (falta total de espermatozoides) con muy escasas células (50000/ml)

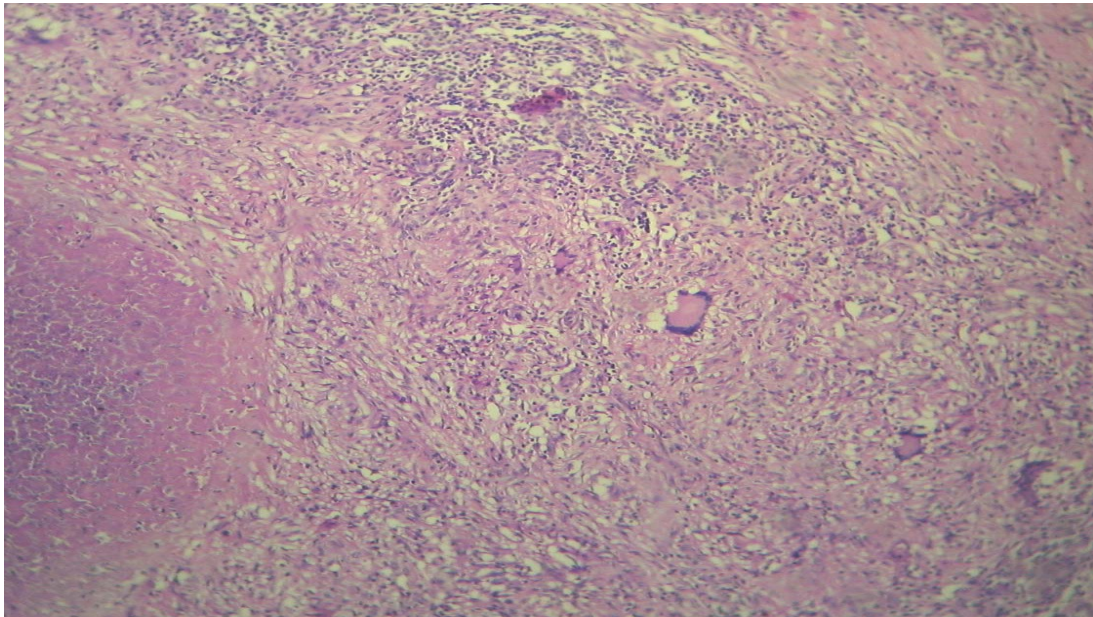
Se realiza epididimectomía y se toman muestras para cultivo (Fig 3: macro y microscopía).

Anatomía patológica: granulomas tuberculoideos. La secreción epididimaria fue Ziehl-Nielsen positiva y cultivo positivo para Mycobacterium tuberculosis.

Luego de realizar el tratamiento antituberculoso se realizó nefrectomía derecha



*Fig 3 a: Pieza de epididectomía. Se observa formación nodular de cola compatible con epididimitis de origen tuberculosa*



*Fig 3b- Anatomía patológica: Infiltrado linfoplasmocitario- Granuloma tuberculoide.*

Caso 2: Paciente de 41 años de edad de nacionalidad boliviana que consulta al Servicio de Urología por disuria, ardor miccional y dolor bilateral testicular. Al examen físico se constatan epidídimos aumentados de tamaño y dolorosos, de aspecto nodular en cola. Antecedentes de Resección Transuretral (RTU) en otra institución según refiere el paciente de formación vesical.

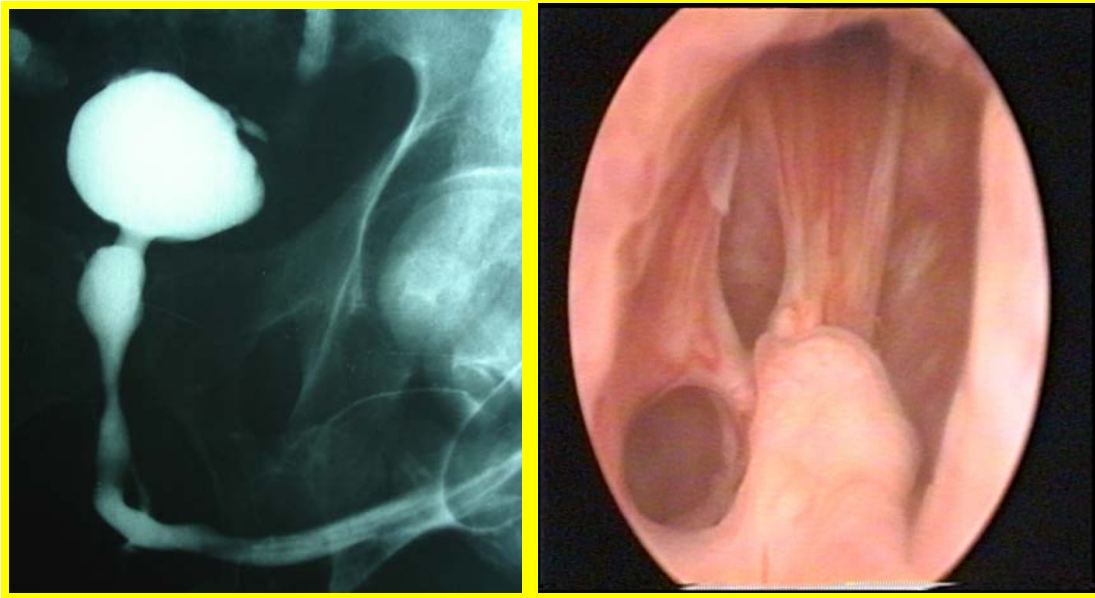
Laboratorio: HIV negativo, urocultivo negativo con leucocituria, , BAAR en orina positivo.

Estudios ecográficos:

- Ecografía testicular: Testículo derecho: 38x17x25mm, difusamente heterogéneo con algunas micro calcificaciones. Cabeza de epidídimo de 8,4 mm, cola de epidídimo heterogénea de 9mm. A nivel del borde posterior del testículo homolateral se visualiza imagen isoecogénica respecto del parénquima, engrosamiento del tejido circundante. Testículo izquierdo: 31x14x24mm Heterogéneo con microcalcificaciones en su interior. Epidídimo de 9mm homogéneo. Presenta hacia cola imagen nodular hipoecútica de aspecto sólido.
- Ecografía renal: ECO RD 195x49x44mm, ECO RI: imagen de contenido líquido, PS de 40x49mm.

Urograma excretor: anulación renal izquierda y ureteropielocaliectasia derecha y disminución de la capacidad vesical.

Citoscopia: compromiso prostático tuberculoso (Fig 4).



*Fig 4: Cistoscopia  
Compromiso tuberculoso prostático*

Finalmente se procedió a la nefroureterectomía más ampliación vesical.

Anatomía patológica: pielonefritis crónica granulomatosa, tipo tuberculoide.

Tratamiento: con las cuatro drogas habituales

Caso 3: Paciente que consulta por hematuria de 24hs de evolución. Antecedente de tuberculosis miliar con afectación tuberculosa cerebral y medular que se manifestó con monoparesia izquierda, aneyaculación e impotencia sexual por seis meses.

Laboratorio: HIV negativo. Orina completa: leucocitos escasos, densidad 1020, pH: ácido. Urocultivo negativo.

Estudio seminal: La muestra presentó viscosidad aumentada, color blanquecino, hipoospermia (Vol.: 0.9ml) y pH normal (7.5). El número de espermatozoides fue normal (46000000/ml). Al estudio de Papanicolaou no se vio reacción inflamatoria.

Estudios ecográficos: Ecorrenal bilateral normal, ecovesical normal, eco prostática normal con Vol. de 17cm<sup>3</sup>. Residuo posmiccional ausente

Caso 4: Paciente de sexo masculino de 33 años de edad. Motivo de ingreso: Tumor y dolor testicular izquierdo de nueve meses de evolución y fistula escrotal izquierda de seis meses de evolución asociado a fiebre y escalofríos de seis meses de evolución. Antecedentes de tratamiento antibiótico sin respuesta. Antecedentes personales: paciente HIV positivo que abandonó el tratamiento antirretroviral. Tabaquista de 10 paquetes por día, enolista y consumidor de drogas ilícitas durante 17 años (marihuana y cocaína). Niega antecedentes de tipo respiratorio. Antecedente de toracocentesis por herida de arma blanca.

Al examen físico presenta tumoración testicular izquierda de 7x7cm con orificio fistuloso en región postero-escrotal con débito purulento abundante. Adenopatías submaxilares. Aparato respiratorio: hipoventilación de vértices. Electrocardiograma normal, radiografía de tórax; imágenes heterogéneas en campo superior. TAC de tórax: múltiples imágenes lobulillares en ambos lóbulos superiores. Imágenes ganglionares en

axila. TAC de abdomen y pelvis: infiltración grasa hepática, bazo normal y páncreas normal; buena eliminación de contraste renal bilateral, vejiga normal.

Laboratorio: CD4: 289/mm<sup>3</sup> (Valor de referencia >600). LDH normal, HCG: negativo (VR < 3mU7ml),  $\alpha$ -feto-proteína: 0.73 UI/ml (VR: 0-2 UI/ml). VDRL: positiva. Orina completa: regular leucocitos y escasos pirocitos, pH: ácido, aspecto límpido.

Estudios ecográficos: Ecografía de riñón derecho normal. Ecografía de vejiga normal. Ecografía prostática de 31 ml (normal). Ecografía testicular derecha, diam. long. 79mm, anteroposterior 17mm, transversal 29mm (normal), testículo homogéneo. Cabeza de epidídimo de 9 mm. Testículo izquierdo, tumoración de 70 mm longitudinal, anteroposterior de 48mm, transversal de 51mm, heterogéneo, pérdida de ecoestructura, imagen nodular heterogénea sólida con áreas líquidas, compatible con abscesos intra y extratesticulares.

Se efectuó orquifuniculectomía izquierda.

Anatomía patológica: orquiepididimitis granulomatosa necrotizante.

Diagnóstico definitivo: tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

Tratamiento: con las cuatro drogas habituales.

### DISCUSIÓN

Es el objetivo de esta presentación alertar al grupo de salud acerca de las consecuencias antes impensadas de la tuberculosis en nuestros pacientes. Esta patología que parecía casi erradicada, volvió a la clínica aún fortalecida con el advenimiento del HIV. Sumado a esto la pobre condición socioeconómica de la población hospitalaria que se ve exacerbada por una inmigración vulnerable resultan en que la incidencia de la TBC en nuestros pacientes sea alta y con manifestaciones poco frecuentes.

Reportamos cuatro casos de pacientes que concurren a la consulta andrológica. Dos sin historia de tuberculosis pulmonar; con cuadro orquiepididimario que se manifiesta por aumento de tamaño a la palpación y dolor que no responde a los antibióticos comunes. Un tercer caso con tuberculosis miliar anterior y afectación neurológica, que se presenta a la consulta con episodios de hemospermia. El cuarto caso es un paciente HIV positivo.

Es curioso que a pesar de iniciarse tratamiento, en el primer caso se vio afectado el epidídimo contra lateral. Si bien el HIV predispone a la infección tuberculosa es rara la localización orquiepididimaria que se dio en el último paciente (11). Se debería sospechar origen tuberculoso en pacientes con infección por HIV que manifiesten fiebre prolongada, orquiepididimitis y cultivo negativo en medio habituales (12).

El diagnóstico y tratamiento adecuado y a tiempo disminuiría la morbilidad de la enfermedad. Sin embargo existen dificultades diagnósticas que tienen que ver con el relativo valor orientador de la prueba de Mantoux, las limitaciones de la técnica de Ziehl-Nielsen, los tiempos que requieren los cultivos y los costos de las técnicas de biología molecular. Así lamentablemente en algunos de los casos descriptos el diagnóstico lo hace anatomía patológica luego de la cirugía.

Se trata de pacientes que acuden a la consulta urológica diagnosticándose tuberculosis genitourinaria. Si bien los pacientes en cuestión fueron de edades comprendidas entre los 33-43 años, que no estaban interesados en procrear al momento de la consulta, puede que lo estén en el futuro. También puede ocurrir que estas manifestaciones se presenten en hombres más jóvenes interesados en tener hijos.

De qué manera afecta la tuberculosis a la salud reproductiva? La tuberculosis genital es normalmente secundaria a la infección tuberculosa renal y puede causar epididimitis y orquiepididimitis crónica, entre otras cosas. Los primeros síntomas

clínicos son: epididimitis, disuria, hematuria, siendo la infertilidad un signo poco común al principio de la enfermedad pero motivo de consulta luego (13). La epididimitis y orquiepididimitis crónica pueden desarrollar granulomas tuberculosos dentro de los testículos y epidídimo. Estos granulomas raramente se complican con abscesos. Además puede observarse engrosamiento de la pared escrotal y de la túnica albugínea produciendo hidrocele (14).

La tuberculosis puede desencadenar azoospermia obstructiva distal (a nivel de conductos eyaculadores(15)) o proximal (a nivel epididimario) (*casos 1 y 2*). La deferente vesiculografía detectaría el lugar de la obstrucción que de no comprometer excesivamente al tracto podría recanalizarse. Otra opción sería la obtención de espermatozoides testiculares por punción seguida de un procedimiento de fertilización asistida de alta complejidad, la microinyección de gametas (ICSI) (16).

La afectación neurológica de la tuberculosis puede generar una disfunción en la dinámica eyaculatoria lo que tiene un primer impacto sobre la salud reproductiva de los pacientes (*caso 3*). En los casos más severos (*caso 4*), el compromiso testicular (orquitis) afectaría además la espermatogénesis.

La presencia de microlitiasis (*caso 2*) y el estudio seminal (*casos 1 y 3*) podrían orientar al diagnóstico. La microlitiasis(17) hablaría de afectación del parénquima testicular hecho que se relacionaría con esta infección. Si bien el estudio seminal es una prueba de baja complejidad, cuando los resultados son normales es una prueba funcional que indica que el eje hormonal responde adecuadamente, la espermatogénesis es satisfactoria y no hay obstrucciones en el tracto genital, lo que resulta de gran ayuda al plantearse algoritmos en andrología.

El volumen seminal bajo en ambos casos puede orientar a la presencia de obstrucción. En el primero la azoospermia y la escasa presencia de otras células son otras evidencias de la hipótesis propuesta. El hecho de hallar pH ácido en la muestra seminal de este paciente hace pensar que la obstrucción se halla a nivel de conductos eyaculadores. En el tercer caso dado el compromiso neurológico habría que descartar una retroeyaculación para lo cual sería aconsejable realizar una búsqueda de espermatozoides en orina post-masturbación (18). En este caso si bien puede sospecharse obstrucción, esta podría ser parcial dada la presencia de espermatozoides en el eyaculado. En ambos casos la viscosidad aumentada podría ser interpretada como una consecuencia del proceso inflamatorio crónico (19-20). La asociación de microlitiasis testicular e hiperviscosidad seminal fue reportada por nuestro grupo de trabajo (17).

Proponemos hacer algunas reflexiones finales. Frente a una epididimitis que no responde a la antibioticoterapia oral y endovenosa habitual se debería solicitar una prueba de biología molecular para descartar tuberculosis. Así evitaríamos el avance de la enfermedad que puede generar consecuencias graves en la salud reproductiva de nuestros pacientes. Habría que considerar la criopreservación de muestras seminales una vez diagnosticado el compromiso genitourinario en caso de ser posible.

REFERENCIAS

- 1- Tuberculosis-WHO Report 2008. Global tuberculosis control-surveillance, planning, financing.
- 2- Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, 2005, Chapter 158.
- 3- Dye C. et al. Measuring tuberculosis burden, trends and the impact of control programmes. *Lancet Infect Dis*, 8(4):233-243, 2008.
- 4-Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanism of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*, 3(9): 578-90, 2003.
- 5 Gow JG. Genitourinary tuberculosis. En: Campbell's Urology. 7º edición. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. Vol1:807-836.
- 6 Wolinsky E. Conventional diagnostic methods for tuberculosis. *Clin Infect Dis*; 19: 396-401,1994.
- 7-Michos AG et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in respiratory and nonrespiratory specimens by the Amplicor MTB PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*; 54(2): 121-126, 2006.
- 8-Chakrabarti B, Davies PD. Key issues in multidrug-resistant tuberculosis. *Future Microbiol*; 2: 51-61, 2007.
- 9- Gueye SM, Ba M, Syla , Ndoeye AK, Fall PA, Diaw JJ, Mesna A. Epididymal manifestations of urogenital tuberculosis. *Prog Urol*, 8(2): 240-243, 1998.
- 10-World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 4<sup>th</sup> ed. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press, 1999: 4-33
- 11-Falco G, Roig P., Cuadrado JM, Pérez L. Orquiepididimitis tuberculosa en paciente con infección por el VIH. Presentación de tres casos. *Enfer Infect Microbiol Clin* ; 21: 216-217, 2003.
- 12- Anglada Curado FJ., Gómez Bermuda J, Carmona Campos E., a. Blanco Espinosa A., Prieto Castro R, Reguerio Lopez JC, Requena Tapia MJ. Orquiepididimitis tuberculosa como inicio clínico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). *Actas Urol Esp*. 23 (10): 898-899, 1999
- 13- Lubbe J, Ruef C, Spirig W, Dubbs M, Sigg C. Infertility as the first symptom of male genitourinary tuberculosis. *Urol Int*; 56(3): 204-206, 1996.
- 14 – Orakwe JC, Okafor PI. Genitourinary tuberculosis in Nigeria; a review of thirty-one cases. *Niger J Clin Pract* 8(2): 69-73, 2005
- 15- Paick J, Kim SH, Kim SW. Ejaculatory duct obstruction in infertile men. *BJU Int*, 85(6): 720-724, 2000.
- 16- Moon SY, Kim SH, Jee BC, Jung BJ, Suh CS, Lee JY. The outcome of sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection in patients with obstructive azoospermia: impact of previous tuberculous epididymitis. *J Assist Reprod Genet*, 16(8): 431-435, 1999.
- 17- López Costa S, Mendeluk G, Trombini M, Katz N., Salas J, Lazzarini H, Sergio Demiceu S. Microlitiasis testicular. *Revista del Hospital J.M. Ramos Mejía. Edición electrónica*, 12(3), 2007.
- 18- Ariagno J.I., Mendeluk G.R., Curi S.M., Chenlo P., Pugliese M.N., Sardi S.L.M, repetto H., Blanco A.M. The only presence of sperm in urine does not imply retrograde ejaculation. *Arch Androl* 51: 431-436, 2005

19- Munuce M.J., Bregni C., Carizza C., Mendeluk G. Semen culture, leukocytospermia and presence of sperm antibodies in seminal hyperviscosity. Arch Androl, 42: 21-27, 1999.

20- Mendeluk G.R., González Flecha L., Castello P., Bregni C. Factors involved in the biochemical etiology of human seminal plasma hyperviscosity. J Androl, 21(2): 262-267, 2000.