

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE PLEURITIS TUBERCULOSA

Leukocytoclastic vasculitis as first manifestation of tuberculous pleuritis

Leonidas Carrillo Ñ^{1,2a}, Silvia Pintado C^{1,3a}, Gabriela García N^{2b}, César Chian G^{2c}

RESUMEN

En nuestro país la tuberculosis es aún una enfermedad muy prevalente. La tuberculosis puede comprometer cualquier órgano, uno de ellos es la piel. Este compromiso dérmico, se puede evidenciar por la formación de inmunocomplejos que se depositan en la piel y se manifiestan como vasculitis leucocitoclástica.

Se presenta el caso de un paciente de 34 años, con un tiempo de enfermedad de cuatro meses, cuyas manifestaciones clínicas iniciales fueron púrpura palpable en miembros inferiores y poliartralgias, quien recibió antiinflamatorios no esteroideos durante un mes, presentando leve mejoría de dichas lesiones; luego de un periodo subclínico reinicia sintomatología con fiebre, astenia y dolor torácico. Se evidenció derrame pleural izquierdo, el cual dio como resultado un exudado mononuclear y adenosin deaminasa elevada. En la biopsia pleural se observó granulomas y se evidenció BK positivo. En la biopsia de piel se evidenció una vasculitis leucocitoclástica.

Recibió tratamiento específico esquema I, con evolución clínica favorable a los diez días

Palabras clave: tuberculosis, derrame pleural, vasculitis leucocitoclástica

Dermatol Perú 2008; 18(3): 302-307

ABSTRACT

In our country tuberculosis is still a very prevalent disease. Tuberculosis can affect any organ, included the skin. This cutaneous disorder can be evidenced by the formation of immunocomplex that are deposited at the skin and manifested as leukocytoclastic vasculitis. We describe the case of a 34 years old patient, with an illness time of four months, whose initial clinical manifestations were palpable purpura on the lower limbs and polyarthralgia, received non-steroidal antiinflammatory drugs for a month, showing slight improvement from such injury; after a subclinical period its symptoms restarts with fever, fatigue and pain chest. There was evidence of left pleural effusion, which resulted in an mononuclear exudate and elevation of adenosine deaminase. Pleural biopsy showed granulomas and positive BK. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis.

The patient received first line antituberculosis drugs with favorable clinical outcome after ten days.

Key words: tuberculosis, pleural effusion, leukocytoclastic vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es conocida como la gran simuladora, dada la diversidad de formas clínicas de su presentación. Las manifestaciones cutáneas de la tuberculosis corresponden al 1,5 % de las formas extrapulmonares⁽¹⁾. La tuberculosis puede comprometer cualquier órgano, y uno de ellos es la piel. El compromiso cutáneo que puede evidenciarse es variado, donde la presencia del *Micobacterium tuberculosis* se demuestra directa o indirectamente, y la otra es por la formación de inmunocomplejos que se depositan en la piel y se manifiestan como púrpura palpable o vasculitis leucocitoclástica^(2,3).

La vasculitis leucocitoclástica, conocida también como vasculitis por hipersensibilidad, es una vasculitis de

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

² Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.

³ Clínica - Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.

^a Médico Internista; ^b Interna de Medicina; ^c Médico Patólogo.



pequeños vasos la cual se caracteriza por necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, extravasación de los hematíes y la presencia perivascular de leucocitos polimorfo nucleares con núcleos fragmentados^(2,3).

Existen muchas causas de vasculitis por hipersensibilidad y los antígenos más comúnmente implicados son drogas, productos químicos y microorganismos^(2,3). Las drogas e infecciones causan aproximadamente el 10 % de las lesiones de vasculitis cutánea⁽⁴⁻⁶⁾. Se han descrito muy pocos casos de vasculitis cutánea de pequeños vasos asociada a tuberculosis.

Se presenta el caso de una vasculitis leucocitoclástica como primera manifestación de tuberculosis pleural. Es importante considerar este diagnóstico porque la asociación de esta vasculitis se da con mucha mayor frecuencia asociadas a otras patologías.

REPORTE DE CASO

Varón de 34 años de edad, natural de Lima y procedente de Chosica, casado, comerciante. Sin antecedentes personales patológicos contributorios y con los siguientes antecedentes familiares: padre fallecido por anemia hemolítica autoinmune, hermana fallecida de leucemia y abuela materna diabética fallecida por neoplasia maligna de mama. Sin otros antecedentes de interés.

El paciente ingresa al Servicio de Medicina 2-I del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por consultorio externo de Medicina, refiriendo un tiempo de enfermedad de cuatro meses. Inició su enfermedad con artralgias en ambas rodillas y tobillos, acompañadas de edema con fóvea en miembros inferiores, además lesiones máculopapulares, eritematosas múltiples en miembros inferiores de 0.5-1 cm de diámetro (Figura 1, lesión en involución); por este motivo acude a médico particular quien le prescribe ciprofloxacino durante 10 días. La sintomatología persiste por lo cual el paciente dos meses antes del ingreso a nuestro hospital acude a consultorio de dermatología de otro nosocomio, donde le realizan diversos análisis tales como hemoglobina, hematocrito, hemograma los cuales estuvieron dentro de límites normales, VSG: 65mm/h, PCR: 12mg/L, factor reumatoide: 45 UI/ml y ferritina: 327 ng/ml, estudios serológicos para VIH y sífilis negativos, un examen radiológico de tobillos: estructuras articulares de aspecto normal, aumento de partes blandas en tobillo izquierdo.

Además le realizan una biopsia de las lesiones dérmicas, informándose el estudio anatómico patológico como vasculitis superficial; luego del cual lo derivan a consultorio de reumatología, donde le prescriben analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y naproxeno) y le indican análisis para completar estudio, los cuales no se realizaron. Dolorabilidad en articulaciones disminuye discretamente. Desde hace un mes presencia de fiebre intermitente, la cual remite en ocasiones con antipiréticos orales, acompañado de sudoración nocturna, además paciente refiere pérdida ponderal de 7,5 kilos en dos meses y medio. Nota cambio en las lesiones, éstas empiezan a tornarse color marrón, se hiperpigmentan. Una semana antes de acudir a nuestro hospital presenta disnea por lo que le solicitan exámenes de aglutinaciones, estudio de brucelas, ANA, ANCA con resultados negativos; una radiografía de tórax evidencia derrame pleural, por lo cual derivan al paciente al hospital Loayza para estudio y tratamiento.

Al examen físico. paciente con una PA: 110/80, FC: 70 / min, FR: 21 / min y febril, en regular estado general, de hidratación y nutrición, con palidez leve de piel y mucosas, lesiones maculares descamativas de hiperpigmentadas de 0.5-1cm de diámetro, múltiples en ambas piernas, confluyentes en algunos casos y a predominio de tobillos, platoniquia bilateral. Leve edema con fóvea en ambos tobillos. No presenta adenopatías. En tórax y pulmones: a la auscultación en aparato respiratorio disminución del murmullo vesicular en base de hemitórax izquierdo y presencia de matidez en dicha zona. Aparato cardiorrespiratorio: ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos. Resto del examen físico dentro de parámetros normales.

Dentro de los exámenes auxiliares: hemoglobina: 11,8 g/dl; hematocrito: 36,8%; leucocitos: 11 730 (N: 75 %, A: 3 %, S: 72 %, E: 2 %, B: 1 %, M: 7 %, L: 15 %, mielocitos y metamielocitos 0 %), plaquetas 590 000/mm³. Frotis de sangre periférica: serie roja y blanca normal, plaquetas aumentadas en lámina; glucosa: 95 mg/dl; urea: 23 mg/dl; creatinina 0,68 mg/dl; proteínas totales: 7,82 g/dl; albúmina: 4,10 g/dl; globulina 3,72 g/dl; transaminasa glutámicooxalacética: 81 U/ ml; transaminasa glutamicopirúvica: 82 U/ml; fosfatasa alcalina: 193 U/L; tiempo de protrombina: 14,4"; INR 1,16; deshidrogenasa láctica: 440 UI/L; bilirrubinas total y fraccionada dentro de límites normales.



Análisis de gases arteriales: pH 7,48; PO₂: 81; PCO₂: 37,7; HCO₃: 28,3; saturación: 96,7%.

Hemocultivo: primera, segunda y tercera muestra negativas.

Examen completo de orina: leucocitos 0-1/c, hematíes 8-10/c y urocultivo: negativo. Proteinuria en 24hs: 72mg en 3600mL

Radiografía de tórax frontal: opacidad basal yuxta parietal externa izquierda en relación a derrame pleural. (Figura 2). Ecografía torácica: presencia de líquido de aspecto denso en el hemitórax izquierdo de aproximadamente 200cc. Engrosamiento pleural. Tomografía axial computarizada torácica: derrame pleural basal derecho asociado a atelectasia. No se evidencian masas. (Figuras 3A, 3B).

Se revisa lámina de biopsia de piel realizada previamente en otro hospital donde se evidencia vasculitis leucocitoclástica. (Figura 4)

En la evolución, el paciente recibe tratamiento sintomático, permanece febril (hasta 39 grados por 8 días) luego del cual empieza la disminución del dolor en

miembros inferiores y de la disnea. No presencia de tos, expectoración, ni dolor pleurítico. Se realiza toracocentesis diagnóstica, obteniéndose 30 cc de líquido amarillo citrino, con estudio de líquido pleural: pH 8; glucosa 54; proteínas 6,41; albúmina 3,56; DHL 952; leucocitos 18-20/c; recuento de células 230/mm³, 100 % mononucleares, Gram negativo y test de adenosin de aminosasa (ADA) en 83,2 U/L.

Se realiza biopsia pleural obteniéndose el siguiente diagnóstico anatomopatológico: formación de granuloma incipiente. BK positivo. (Figura 5)

Ingresa al programa de control de tuberculosis para tratamiento y recibe esquema I, con mejoría clínica a los diez días.

DISCUSIÓN

Las enfermedades de los vasos sanguíneos han sido reconocidas desde la antigüedad, pero es improbable que la enfermedad arterial inflamatoria haya sido reconocida por los médicos en ese entonces. Si ellos habían observado casos de vasculitis ellos no habían



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3a.

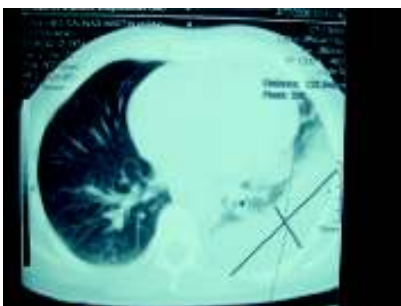


Figura 3b.

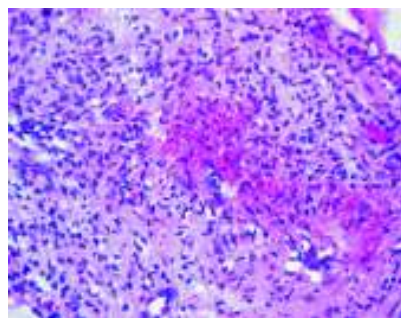


Figura 4.

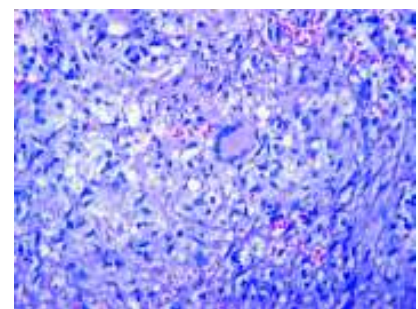


Figura 5.



reconocido su naturaleza inflamatoria. El aneurisma sífilítico de la aorta había sido descrito por el profesor Antoine Saporta en 1554⁽⁷⁾.

Las enfermedades de los vasos sanguíneos asociados con inflamación permanecen relativamente oscuras hasta Hunter, cuando a finales del siglo XVIII en Londres realiza sus observaciones sobre la flebitis. Hunter fue el primero en reconocer la inflamación de las venas y el primero en demostrar la musculatura de las arterias. El postuló que los aneurismas arteriales eran causados por enfermedad de la arteria y no simplemente por la debilidad de su pared. Después del trabajo de Hunter, el interés por los vasos sanguíneos creció rápidamente. En 1815, Hodgson en Londres probablemente dio el primer ejemplo de vasculitis no sífilítica de la "capa interna" de las arterias derivada de muchas causas, incluyendo la presión intravascular excesiva, punción, ligadura, e inflamación sistémica⁽⁸⁾.

Un caso de inflamación sistémica, probablemente una infección sistémica, fue descrita en un hombre quien retornó a Inglaterra de Jamaica con bronquitis y neumonía. Aortitis fue descubierta en la autopsia. En ese mismo trabajo, Hodgson diferenció las lesiones de la aortitis sífilítica y las ateroscleróticas. En años posteriores varias formas de fiebre persistente fueron frecuentemente atribuidas a inflamación de las arterias. Virchow atribuyó la aterosclerosis a irritación inflamatoria de la íntima, la cual él llamó "endoarteritis crónica sinonodosa", una noción que fue posteriormente refutada por uno de sus estudiantes, Julius Cohnheim⁽⁸⁾.

El origen anatómico de la inflamación arterial fue una de las principales actividades de investigación en la última mitad del siglo XIX. Rokitski vio la arteritis como un proceso de la adventicia o de la capa exterior (o como él llamó, la adventicia con la media). Él creía que la inflamación arterial no empezaba en la "capa media" solamente ni en la íntima (o la membrana celular mejor vista como la íntima con endotelio). Sin embargo Virchow encontró muchos ejemplos de inflamación de la íntima, especialmente de la interfase íntima-media, en experimentos con pacientes y animales, y pensaba que la inflamación podría comenzar en estas capas. El proceso inflamatorio en estos casos fue causado por trauma que afecta los vasos, trombosis, cáncer o infección⁽⁷⁻⁹⁾.

La vasculitis leucocitoclástica, conocida también como

vasculitis por hipersensibilidad, es una vasculitis de pequeños vasos que frecuentemente compromete órganos sistémicos más que la piel, como articulaciones, tracto gastrointestinal y riñones. Si esto está confinado a las venas postcapilares dérmicas, entonces se habla de vasculitis leucocitoclástica. La histopatología se caracteriza por necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, extravasación de los hematíes y la presencia perivascular de leucocitos polimorfo nucleares con núcleos fragmentados⁽²⁾.

Existen muchas causas de vasculitis por hipersensibilidad y los antígenos más comúnmente implicados son drogas, productos químicos y microorganismos⁽¹⁰⁾. Drogas e infecciones causan aproximadamente el 10 % de las lesiones de vasculitis cutánea⁽⁴⁻⁶⁾. Varios agentes infecciosos tales como bacterias, virus, hongos, protozoos y helmintos están asociados con vasculitis. Sin embargo, la vasculitis leucocitoclástica se reporta raramente asociada a *Micobacterium tuberculosis*^(2,11).

Micobacterium tuberculosis ha sido incluida en esta lista desde 1967, cuando Parish et al. mostraron la existencia de antígenos de esta bacteria en lesiones nodulares vasculíticas de dos pacientes con tuberculosis. Sin embargo, sólo pocos reportes de esta asociación se han encontrado en los últimos treinta años, y sus mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos aún permanecen poco claros^(2,9).

Se han descrito muy pocos casos de vasculitis cutánea de pequeños vasos asociadas a tuberculosis pulmonar, uno de los cuales era la púrpura de Schoenlein – Henoch y el resto era la típica vasculitis leucocitoclástica. También se han visto casos asociados al inicio del tratamiento antituberculoso con rifampicina⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Existen dos tipos de lesiones de piel asociadas con tuberculosis: a) Lesión directa, donde el bacilo está presente, producida por tres diferentes mecanismos (inoculación de una fuente exógena, micobacteriosis cutánea de una fuente endógena o por diseminación contigua o por autoinoculación y la tercera el aumento de la diseminación hematológica) y b) la vasculitis por hipersensibilidad, donde el microorganismo no ha sido encontrado y el mecanismo patogénico propuesto es el depósito (en la pared de los pequeños vasos) de complejos inmunes formados por anticuerpos contra las proteínas del *Micobacterium tuberculosis*^(3,11,13).

La existencia de complejos inmunes circulantes ha sido



demostrada en 56 % de pacientes con tuberculosis pulmonar activa y esto sugiere que la medición secuencial de esos complejos puede ser útil como una guía para evaluar la respuesta al tratamiento antituberculoso⁽¹¹⁾.

Cabe señalar que no todos los complejos inmunes en tuberculosis causan vasculitis, y la prevalencia de vasculitis en tuberculosis parece ser muy baja. En un estudio de Visser y Heyl se encontró sólo un caso de vasculitis leucocitoclástica de un total de noventa y dos casos de tuberculosis cutánea⁽⁹⁾. Es decir, aunque la incidencia es rara, la tuberculosis debe ser considerada como una posible causa de vasculitis leucocitoclástica.

Tradicionalmente se considera a la tuberculosis como una de "las grandes simuladoras", este nombre deriva de su gran variedad de manifestaciones clínicas y formas de presentación. La tuberculosis es una enfermedad sistémica por lo que es frecuente que se la incluya en la lista de diagnósticos diferenciales de innumerables patologías⁽¹⁵⁾. Como tal la vasculitis puede ser el primer síntoma de la tuberculosis, como en nuestro caso, o aparecer después del diagnóstico.

Nuestro paciente ingresa con un tiempo de enfermedad de cuatro meses, la cual comenzó con lesiones dérmicas y artralgias, con reactantes de fase aguda elevados, lo cual nos sugería la existencia de un proceso inflamatorio. Se realizó una serie de estudios para descartar enfermedades infecciosas como sífilis, brucelosis, fiebre tifoidea, HIV.

Ante un paciente con compromiso multisistémico se requiere un diagnóstico diferencial que incluya patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y vasculitis. El paciente tuvo resultado de ANA y ANCA negativos. Si bien es cierto que existe lupus eritematoso sistémico que puede ser seronegativo, es decir ANA negativo, esto es muy poco frecuente (sólo 5 %), el cuadro clínico no es suficiente para completar cuatro de los once criterios dados por la Asociación americana de reumatología (ARA) en 1997⁽¹⁶⁾.

Si bien las vasculitis por hipersensibilidad pueden presentarse solas o asociadas a vasculitis sistémicas, éstas pueden ser clasificadas como ANCA positivas y ANCA negativas, y dentro de ellas la enfermedad de Wegener resulta la más cercana, pero al igual que en el lupus las manifestaciones clínicas son poco sugerentes y en dicha enfermedad la presencia de ANCA es muy significativa.

Además el resultado de la biopsia de piel nos habla de una vasculitis leucocitoclástica.

La tuberculosis extrapulmonar supone el 10 - 20 % del total de tuberculosis⁽¹⁷⁾ y en otras series constituye hasta el 40 %⁽¹⁸⁾ y la tuberculosis cutánea es una rara condición, ya que sólo constituye el 1,5 % de los casos de tuberculosis extrapulmonar⁽¹⁾. El paciente no tiene historia de contactos TB, pero en nuestro país la tuberculosis es aún una enfermedad muy prevalente. Según datos de la OMS para el año 2006 la prevalencia de tuberculosis en nuestro país fue de 187 por 100 000 habitantes⁽¹⁹⁾.

La asociación de tuberculosis y vasculitis ocurre más en pacientes jóvenes, con inmunidad normal y tuberculosis crónica no tratada⁽¹²⁻¹⁴⁾, lo cual coincide con nuestro paciente, quien tiene una historia de lesiones dérmicas de meses.

El cuadro clínico de la vasculitis leucocitoclástica asociada a tuberculosis se caracteriza porque el compromiso dérmico tiene una localización más frecuente en los pequeños vasos de las extremidades inferiores ya que los pacientes desempeñan normalmente sus labores, y el depósito se ve afectado por la gravedad. Esta fue la manifestación inicial de la enfermedad del caso presentado. Además de las lesiones de la piel, las principales características clínicas incluyen púrpura palpable y petequias, fiebre, malestar general, mialgias y artralgias^(12,20), muchos de estos signos y síntomas reportados en este caso.

El estudio de líquido pleural fue de gran ayuda diagnóstica. Nosotros encontramos la presencia de vasculitis leucocitoclástica en un paciente con diagnóstico de tuberculosis pleural, evidenciado por el estudio de líquido pleural con características de exudado, el estudio de ADA compatible con tuberculosis y confirmado por la presencia del bacilo en el estudio anatomopatológico realizado en pleura.

Son pocos los reportes dados por la literatura que describen vasculitis leucocitoclásticas asociadas a tuberculosis. Entre éstas se han descrito asociadas a tuberculosis pulmonar, tuberculosis pulmonar más linfadenitis tuberculosa, linfadenitis tuberculosa, tuberculosis del tracto urinario y pleuritis tuberculosa⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Este último caso similar al de nuestro paciente.

El tratamiento es la terapia estándar anti tuberculosa, y en pocos casos puede necesitarse el uso de corticoides, como



en el caso de vasculitis sistémica con repercusión global. Nuestro paciente recibió tratamiento anti tuberculoso con esquema I, con respuesta clínica favorable, fue dado de alta para manejo y control ambulatorio, a los diez días fue evaluado evidenciándose una evolución muy favorable.

En conclusión, como ya hemos mencionado, una de las enfermedades grandes simuladoras es la tuberculosis y el caso presentado es una muestra de ello, motivo por el cual ante la presencia de toda vasculitis cutánea debe considerarse a la tuberculosis dentro del diagnóstico diferencial.

La evolución clínica de la púrpura palpable fue favorecida por la administración de AINES durante más de un mes, indicación que le fue prescrita en otra institución; a juzgar por sus características las lesiones a las que asistimos eran máculas múltiples de pequeño tamaño diámetro hiperpigmentadas, acompañadas por áreas de descamación de la piel, las que evidenciaban su remisión; hacemos esta observación, en tanto que la literatura no reporta el uso de AINES para la condición de vasculitis leucocitoclástica en tuberculosis, dado que el tratamiento definitivo es controlando la enfermedad de fondo con tratamiento antituberculoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy B. Cutaneous Tuberculosis in Children and Adolescents: A Clinicohistological Study. *J EADV*. 2007; 21:40-7.
- 2.- Jessop SJ. Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. A clinical and aetiological study. *Br J Dermatol*. 1995; 34:942-5.
- 3.- Mínguez P, Pintor E, Burón R, Díaz - Pollan B, Puche JJ, Pontes JC. Pulmonary Tuberculosis presenting with Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. *Infection*. 2000; 28 (1):55-7.
- 4.- González S, Puras M, Valledor AR, Loma R. Análisis clínico de 91 casos de vasculitis de mediano y pequeño vaso en adulto. *An Med Int*. 2003; 20(9):461-5.
- 5.- Naides SJ. Know infectious causes of vasculitis in man. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69: SII 15-SII 19.
- 6.- Bertoli AM, Alarcón GS. Classification of Vasculitides: Are they clinically useful? *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7:265-9.
- 7.- Matteson EL. Historical Perspective of Vasculitis: Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4: 67 - 74.
- 8.- Matteson EL. Notes on the History of Eponymic Vasculitis: the Disease of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet and Kawasaki. *Arthritis Care Res*. 2000; 13(4):237-45.
- 9.- Iglesia A, Restrepo J, Valle R, Osorio E, Bolaños A, Méndez O, et al. Historia de las vasculitis. *Rev Col Reumatol*. 2002; 9(2):87-121.
- 10.- Vivas V. Vasculitis cutánea. Conceptos actuales. *Derm Venez*. 1996, 34:101-6.
- 11.- Kim HM, Park YB, Maeng HY, Lee SK. Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis with Cervical Tuberculous Lymphadenitis: a case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2006; 26:1154-7.
- 12.- Guisado ME, Domínguez A, Fernández MD, Muniain MA. Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea asociada a Tuberculosis. *Reumatol Clin*. 2007; 3(6):278-9.
- 13.- Lee AY, Jang JH, Lee KH. Two cases of Leucocytoclastic Vasculitis with Tuberculosis. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23:225-6.
- 14.- Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Peyri J. Tuberculous Lymphadenitis presenting with Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996; 21:65-6.
- 15.- Yamazaki MA, González E, Castañeda JL. Tuberculosis y Lupus Eritematoso Sistémico ¿Cuál mimetiza a cuál? *Acta Pediatr Mex*. 2006; 27(6):341-8.
- 16.- Klippel JH. Principios de las Enfermedades Reumáticas. Arthritis Foundation. Bogotá: Educación Médica Continua Ltda; 2001.
- 17.- Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis Extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar*. 2007; 30(2): 143-62.
- 18.- Casalini C, Matteelli A, Saleri N, Caligaris S, Grafemberghi S, Pizzocolo C, et al. Nodular Lesion of the Skin as Primary Cutaneous Tuberculosis. *J Travel Med*. 2003; 10:306-8.
- 19.- WHO. World Health Organization. http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm?countries=&per&indicators=TBIncidenceRate&indicators=TBPrevRate#.
- 20.- Mestanza M, Zurita C, Zurita J, Vallejo A, Coloma A. Musculoskeletal Manifestations in Patients with Tuberculosis. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(4) S1 - S10: S6.