

## Fiebre y cefalea en paciente en tratamiento con infliximab

Á. Meilán Martínez, B. Argüelles García, G. Anes González y L. H. Luyando  
Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 42 años con antecedentes de enfermedad de Crohn ileal de 10 años de evolución tratada con azatioprina, corticoides e infliximab, que refiere desde hace 9 meses episodios intermitentes de fiebre en picos sin clínica de localización. En los últimos días se habían añadido al cuadro cefaleas muy intensas sin signos de irritación meníngea, siendo el dolor continuo, sin aura y de predominio frontal. En la exploración física se objetivó taquipnea (23 rpm), temperatura de 38,2 °C y leve hipoventilación global a la auscultación pulmonar, siendo la exploración neurológica normal. Analíticamente presentaba 14.700 leucocitos con fórmula normal y en la gasometría arterial insuficiencia respiratoria global (pH, 7,42; presión parcial de oxígeno [pO<sub>2</sub>], 46,2 mmHg; presión parcial de dióxido de carbono [pCO<sub>2</sub>], 58 mmHg; exceso de base [EB], 10).

Se realizan radiografía de tórax, que muestra un patrón mixto intersticio-alveolar bilateral con tendencia a la consolidación en lóbulos superiores (fig. 1), y tomografía computarizada (TC) de cráneo, en la que se identifican múltiples lesiones subcentimétricas intraaxiales, hipodensas, con realce en anillo y discreto edema perilesional, de predominio en hemisferios cerebelosos y protuberancia (fig. 2).

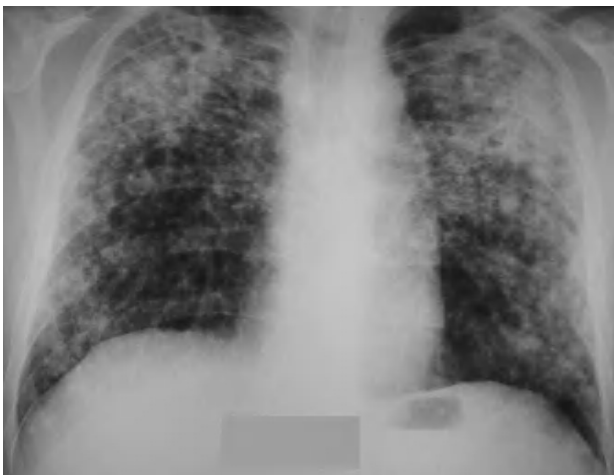


Fig. 1. Radiografía de tórax. Patrón intersticio-alveolar de predominio en lóbulos superiores.



Fig. 2. Tomografía computarizada de cráneo. Lesiones nodulares con captación periférica de contraste y discreto edema vasogénico perilesional.

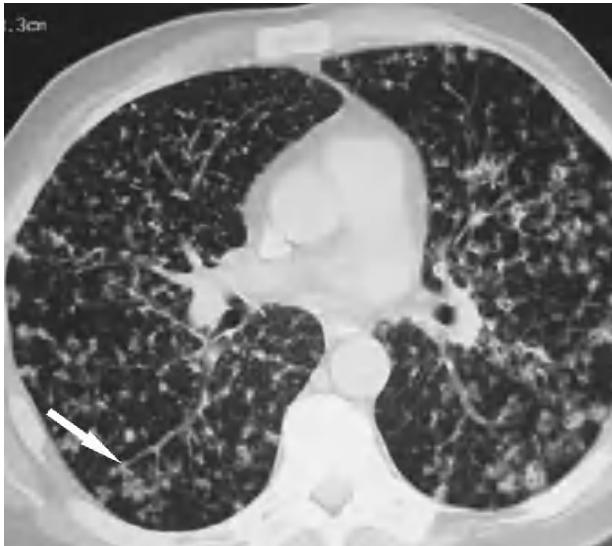


Fig. 3. Tomografía computarizada de tórax. Imagen de árbol en brote (flechas): opacidades nodulares ramificadas en la periferia pulmonar que corresponden a bronquiolos terminales rellenos de material, sugestivos de tuberculosis con diseminación endobronquial.



Fig. 4. Tomografía computarizada de tórax. Múltiples micronódulos de diámetro uniforme y distribución aleatoria intrapulmonar, asociados a diseminación hematológica (miliar) de la tuberculosis.

## Evolución

Se completa el estudio mediante TC torácica en la que, además de confirmarse la existencia de áreas de consolidación parenquimatosa en lóbulos superiores, se observan opacidades ramificadas en la periferia pulmonar (imágenes de árbol en brote), muy sugestivas de diseminación tuberculosa broncogénica, así como pequeños nódulos dispersos, sin distribución peribronquial, que podrían corresponder a diseminación hematológica (tuberculosis miliar)<sup>1</sup> (figs. 3 y 4).

Se extrae hemocultivo en el que se aísla *Mycobacterium tuberculosis* sensible a los medicamentos habituales, por lo que se inicia tratamiento estándar con cuatro fármacos. A pesar de recibir tratamiento tuberculostático correcto el paciente presenta una evolución desfavorable, con persistencia de la fiebre diaria y desarrollo de un pulmón *destruens*. Ante la mala evolución clínica, se realiza una biopsia pulmonar abierta, que confirmó la presencia de granulomas tuberculosos, sin observarse la presencia de hongos ni ningún otro tipo de microorganismo.

A los 3 meses de haber iniciado el tratamiento antituberculoso el paciente desarrolla clínica neurológica con pérdida de fuerza en miembro inferior derecho y parestesias en ambas extremidades inferiores. Valorado por el Servicio de Neurología se solicita resonancia magnética (RM), encontrándose lesiones compatibles con tuberculomas en médula espinal y corroborándose la afectación cerebral en fosa posterior y protuberancia, que habían aumentado desde su detección hacía dos meses.

## Diagnóstico

Tuberculosis diseminada (pulmonar y sistema nervioso central [SNC]) secundaria a tratamiento con infliximab.

## Comentario

El infliximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citoquina proinflamatoria implicada en la patogenia de distintas enfermedades inflamatorias, así como en la respuesta frente a diversos microorganismos, en su mayoría patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*<sup>2</sup>.

Desde agosto de 1998 su uso está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y desde entonces han sido descritos numerosos casos de infecciones oportunistas asociadas al uso de este fármaco y, en menor medida, a otros de su grupo (etanercept y adalimumab)<sup>3</sup>.

La reactivación de una tuberculosis latente se considera uno de sus efectos adversos más graves, por lo que antes de iniciar el tratamiento con cualquier agente antiTNF- $\alpha$  no sólo es necesario extremar el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y tuberculosis intestinal, sino que debe realizarse una anamnesis dirigida a la detección de contactos, una radiografía de tórax y una prueba de la intradermorreacción a la tuberculina (PPD)<sup>4</sup>. En caso de que se encuentren indicios de tuberculosis latente (calcificaciones o sinequias en la radiografía de tórax) o exposición al bacilo (induración de al menos 5 mm a las 72 horas), debe administrarse tratamiento profiláctico y no se introducirá el infliximab hasta que el paciente haya recibido al menos un mes de quimioprofilaxis.

En la actualidad la pauta profiláctica de elección se realiza con 300 mg diarios de isoniazida durante 9 meses, si bien se ha demostrado que ésta no ofrece una protección completa frente a la reactivación tuberculosa<sup>5</sup>.

La presentación clínica de la tuberculosis secundaria al uso de antiTNF- $\alpha$  suele ser, como en el caso que

nos ocupa, atípica; en más del 50% de los pacientes existe afectación extrapulmonar, en el 25% enfermedad diseminada y el resto se presenta con enfermedad pulmonar aislada. Esta presentación atípica, con o sin diseminación, suele suponer un retraso tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

Por otra parte, debido a que el efecto inmunosupresor del infliximab se mantiene aproximadamente 3 meses tras la retirada del fármaco, la respuesta al tratamiento antituberculoso en este grupo de pacientes va a ser generalmente tardía, lo que no debe interpretarse erróneamente como una resistencia al tratamiento habitual.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. Alta Resolución en TC de Pulmón. Madrid: Marbán; 2003. p. 317-22.
2. Giacomini E, Iona E, Ferroni L, Miettinen M, Fattorini L, Orefici G, et al. Infection of human macrophages and dendritic cells with *Mycobacterium tuberculosis* induces a differential cytokine gene expression that modulates T cell response. *J Immunol.* 2001;166:7033-41.
3. Mufti AH, Toye BW, Mckendry RR, Angel JB. *Mycobacterium abscessus* infection alter use of tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor alpha inhibitor use. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005; 53:233-8.
4. López-San Román A, Obrador A, Muñoz P, Fortún J, Gassull MA; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29:81-4.
5. Vlachaki E, Psathakis K, Tsintiris K, Iliopoulos A. Delayed response to anti-tuberculosis treatment in a patient on infliximab. *Respir Med.* 2004;99: 648-52.