

Conferencias clinicopatológicas de la SEMI

Coordinadores: R. Pujol Farriols y M. Aranda Sánchez

Sesión 3: celebrada en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla 29 de junio de 2006

Discusor clínico: J. Hernández Quero

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Discusor patólogo: J. Fernández Alonso

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Una mujer de 63 años fue estudiada de forma ambulatoria en septiembre de 2005 por un cuadro de astenia y febrícula vespertina de un mes de evolución. Refería una pérdida de aproximadamente 10 kg en los últimos meses, episodios de diarrea sin productos patológicos y cefalea hemicraneal izquierda sin claudicación mandibular.

No refería antecedentes familiares de interés ni hábitos tóxicos. Había presentado hipersensibilidad grave a estreptomycin. Era ama de casa, residía en un ambiente urbano y no refería otros antecedentes epidemiológicos de interés. En el año 1997 fue diagnosticada de artritis reumatoide (AR) seropositiva, con debut poliarticular y en estadio funcional II. Inicialmente se trató con metotrexate (MTX), esteroides e indometacina. Se propuso tratamiento con infliximab, iniciándose ciclos bimensuales desde diciembre de 1998 hasta abril de 2000. En marzo de 2002 se reinició al presentar una recaída de la sintomatología. Seguía tratamiento con MTX, indometacina, infliximab, difosfonatos semanales y calcio.

La exploración física mostraba un buen estado general, estaba bien perfundida, coloreada e hidratada. No se palpaban adenopatías ni existían signos de artritis. Los pulsos temporales eran imperceptibles de forma bilateral. En la auscultación cardíaca tenía un ritmo regular con un soplo sistólico II/VI en foco aórtico con segundo tono conservado. No presentaba ingurgitación yugular. La auscultación respiratoria era normal y la palpación abdominal mostró un abdomen blando, depresible, ligeramente doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, sin visceromegalias. En la exploración neurológica no se evidenciaron signos meníngeos y en las extremidades inferiores había signos de insuficiencia venosa periférica, sin otras alteraciones.

En la analítica destacaba: sodio 134 mmol/l, albúmina 2,7 g/dl, GPT 61 UI/l, GOT 70 UI/l, GGT 667 UI/l, fosfatasa alcalina 354 UI/l, lactatodeshidrogenasa (LDH) 355 UI/l, adenosindesaminasa (ADA) sérica 96 U/l, hipergammaglobulinemia policlonal. La bilirrubina, glucosa, función renal, potasio y hormona tiroestimulante (TSH) fueron normales. La velocidad de sedimentación globular (VSG) era de 85 mm/hora y la proteína C reactiva de 57; 6.410 leucocitos/mm³ con 3.840 neutrófilos/mm³, 1.310 linfocitos/mm³ y 1.110 monocitos/mm³; 442.000 plaquetas/mm³. Se



Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax: pinzamiento del seno costofrénico derecho.

realizaron marcadores tumorales: CA-125: 137, CA-19.9: 70, antígeno carcinoembrionario (CEA) y alfa-fetoproteína normales. Las serologías para *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Salmonella typhi*, *Rickettsia conorii*, virus echo, virus de la hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Brucella* y *Borrelia* fueron negativas. El examen de orina mostró hematuria, leucocituria con nitritos negativos y una baciloscopia fue negativa. En el coprocultivo creció flora saprófita y en el examen de heces no se visualizaron parásitos. Se le realizó una prueba de Mantoux que fue negativa. En la radiografía de tórax se objetivó pinzamiento del seno costofrénico izquierdo (fig. 1). La ecografía abdominal mostró hepatomegalia homogénea y adenopatías de 1 cm en hilio hepático y en zona aorto-cava. Se realizó ecocardiografía observándose una insuficiencia aórtica ligera, sin vegetaciones, ligera hipertrofia ventricular izquierda con disfunción diastólica tipo I y fracción de eyección conservada.

En octubre de 2005 ingresó en el servicio de Neurocirugía por hematoma subdural izquierdo secundario a traumatismo craneoencefálico (TCE). Se decidió trata-

miento conservador. Fue dada de alta el 18 de noviembre con mejoría radiológica y clínica. Durante el ingreso continuó con febrícula.

Desde el alta persistió la astenia, presentando dolor abdominal difuso, tendencia a la hipotensión y desorientación. Cinco días después del alta es valorada en Urgencias por inestabilidad hemodinámica, fiebre, mal estado general y disminución del nivel de consciencia. Estaba hipotensa, cianótica y taquipneica. La auscultación cardíaca era normal y la respiratoria mostraba crepitantes diseminados en ambos pulmones, con roce pleural izquierdo. En la palpación abdominal se evidenciaba edema de pared, sin visceromegalias. También se objetivaron edemas en extremidades inferiores. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) donde se realizaron las siguientes exploraciones: tomografía axial computarizada (TAC) craneal que mostró resangrado; radiografía (Rx) de tórax: patrón micronodulillar bilateral y derrame pleural izquierdo (fig. 2); TAC toracoabdominal: patrón retículo nodulillar bilateral con derrame pleural encapsulado izquierdo. Adenopatía paratraqueal derecha. Adenopatía en grasa mesentérica y retrocava con posible pancreatitis. Se desestimó la realización de una punción lumbar y una resonancia magnética nuclear por la situación clínica de la paciente. El examen del líquido pleural mostró características de empiema, con pH de 7, cultivos para hongos y bacterias negativos, citología negativa para células malignas y tinción negativa para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). Se tomaron hemocultivos seriados, uno de los cuales fue positivo para *Staphylococcus* sp. Asimismo se realizaron urocultivo, antígenos de legionella y neumococo en orina y baciloscopias de esputo que fueron negativos. También se realizó broncoscopia que fue macroscópicamente normal. El estudio del lavado bronquioalveolar fue negativo para células neoplásicas, hongos, parásitos y BAAR. En la analítica destacaba: calcio 8,2 mgs/dl; colinesterasa 2.500 mU/ml (normal), GOT 208 UI/l, GPT 256 UI/l, fosfatasa alcalina 686 UI/l, GGT 264 UI/l, LDH 540 UI/l, sodio 131 mmol/l. VSG, proteína C reactiva y alfa 2 globulina elevados. Proteínas totales 4,2 g/dl, albúmina 2,3 g/dl, hipergammaglobulinemia policlonal, cortisoluria libre y cortisolemia normales; 5.770 leucocitos/mm³ (200 linfocitos/mm³), hemoglobina (Hb) 11 g/dl, 40.000 plaquetas/mm³. Coagulación normal. Marcadores tumorales normales. Anticuerpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y enzima convertidora de la angiotensina (ECA) negativos. Serologías para *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella*, *Coxiella burnetii*, virus influenza, parainfluenza, respiratorio sincitial, citomegalovirus (CMV), *Leishmania* y *Leptospira* negativas. Un examen de orina mostró proteinuria en el límite del rango nefrótico.

Al ingreso en la UCI se inició tratamiento antibacteriano de amplio espectro, tuberculostáticos, restricción de líquidos, aportación de coloides y dexametasona con mejoría de la hemodinamia, del trabajo respiratorio y de la fiebre, persistiendo con el deterioro del

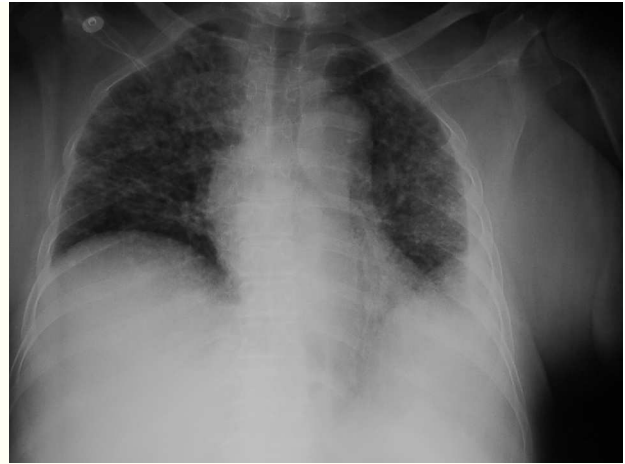


Fig. 2. Radiografía anteroposterior de tórax: patrón micronodulillar bilateral y derrame pleural izquierdo.

nivel de consciencia. Progresivamente aumentó la citólisis, apareció pancitopenia, alteración de la coagulación y reapareció la fiebre y la inestabilidad hemodinámica, falleciendo a los 10 días de ingreso. Se concedió el estudio *post mortem* completo.

Discusión clínica (J. Hernández Quero)

El caso clínico planteado debe enfocarse como un cuadro de fiebre de origen desconocido (FOD) de 4 meses de evolución, con la particularidad de que tiene un curso final acelerado en forma de sepsis y fracaso multiorgánico que determina la muerte.

Se trataba de una paciente inmunodeprimida porque padecía una AR y estaba en tratamiento inmunosupresor con infliximab y MTX.

Con este planteamiento inicial, y teniendo en cuenta las diferentes etiologías de la FOD (tabla 1), las infecciones causadas por bacterias piógenas pueden descartarse razonablemente por la evolución temporal de la clínica y porque las exploraciones realizadas (ecografía abdominal y TAC toracoabdominal y cerebral) permiten excluir infecciones localizadas. Respecto a infecciones sistémicas, también pueden descartarse en función de las múltiples serologías efectuadas y de los hemocultivos, con estudio ecocardiográfico negativo para endocarditis.

A las infecciones por micobacterias nos referiremos más adelante, centrándonos en la tuberculosis (TB), dado que la utilización de infliximab incrementa considerablemente el riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente. El complejo *Micobacterium avium intracellulare* y las micobacterias atípicas tienen un comportamiento clínico y se presentan en un contexto diferente al caso que nos ocupa. El resto de las etiologías infecciosas que aparecen en la tabla 1 pueden descartarse, dado que la mayoría de los estudios serológicos y microbiológicos practicados fueron negativos.

El otro grupo importante de causas de FOD lo constituyen las enfermedades neoplásicas. En el caso de esta paciente es muy poco probable en relación a los dife-

TABLA 1
**Etiología más frecuente de la fiebre
de origen desconocido**

Causas infecciosas

- Infecciones bacterianas:
 - Piógenas localizadas:
 - Abscesos
 - Infecciones intraabdominales
 - Sinusitis
 - Endocarditis, etc.
 - Sistémicas:
 - Infecciones por rickettsias, clamidias y otras
 - Infecciones por micobacterias:
 - Tuberculosis
 - Mycobacterium avium complex*
 - Micobacterias atípicas
- Víricas:
 - Citomegalovirus, virus de la inmunodeficiencia humana, otros
- Hongos:
 - Criptococo, histoplasma, etc.
- Parásitos:
 - Leishmaniasis
 - Pneumocistosis
 - Otras

Neoplasias productoras

- Benignas:
 - Mixoma
 - Angiomiolipoma renal
 - Leiomioma
- Malignas:
 - Carcinomas con o sin metástasis
 - Leucemias
 - Mieloma múltiple
 - Neuroblastoma
 - Enfermedad de Hodgkin y linfomas
 - Granulomatosis linfomatoide
 - Linfadenopatía inmunoblástica
 - Histiocitosis maligna
 - Sarcomas

Enfermedades sistémicas

- Enfermedad de Still del adulto
- Enfermedad de Behçet
- Arteritis de células gigantes/polimialgia reumática
- Neumonitis por hipersensibilidad
- Vasculitis por hipersensibilidad
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Panarteritis nodosa
- Policondritis recidivante
- Artritis reumatoide (metotrexate e infliximab)
- Lupus eritematoso diseminado
- Enfermedad de Takayasu
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Weber-Christian

rentes datos aportados (marcadores tumorales, pruebas de imagen y datos de laboratorio) y la evolución clínica. Sin embargo, la presencia de fiebre, adenopatías, la evolución de la radiología de tórax y las circunstancias epidemiológicas obligan a considerar el diagnóstico de linfoma, como más adelante discutiremos.

Por último, la mayoría de las causas de FOD relacionadas con enfermedades sistémicas pueden excluirse directamente teniendo en cuenta el cuadro clínico. Otras, como el lupus eritematoso sistémico y la panarteritis nodosa, pueden descartarse por la negatividad de los ANA y p-ANCA y c-ANCA. Sin embargo, podría plantearse que la fiebre estuviese en relación con un brote de actividad de la AR. Las manifestaciones sistémicas no se modifican con el tratamiento con infliximab ni con MTX, que controlan básicamente el pro-

blema articular. La evolución de la paciente descarta esta posibilidad.

Así pues, creo que el diagnóstico diferencial puede reducirse a dos entidades: TB y linfoma, teniendo en cuenta que el MTX y el infliximab pueden relacionarse con estas patologías.

El tratamiento con MTX incrementa el riesgo de infecciones en pacientes con AR. Se han descrito infecciones bacterianas respiratorias, urinarias y celulitis, sobre todo cuando los pacientes reciben esteroides concomitantemente. Asimismo, se han comunicado infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, infecciones por CMV, micobacterias, herpes zóster, nocardosis y criptococosis¹⁴. En el caso que nos ocupa la mayoría de estas infecciones, a excepción de las micobacterias, pueden descartarse por la clínica y por las exploraciones efectuadas.

Asimismo, el MTX puede ser responsable de una extensa patología pulmonar, siendo la más frecuente la neumonitis intersticial aguda por hipersensibilidad, que, aunque tiene una alta prevalencia (entre el 0,3 y el 11,6%), se presenta generalmente en el primer año de tratamiento, tiene un comienzo subagudo y radiológicamente cursa como un patrón intersticial bilateral, con cambios retículo-nodulillares, o bien con afectación alveolo-intersticial, siendo la disnea el síntoma fundamental⁵. En esta paciente las manifestaciones pulmonares aparecen tardíamente en el curso de la FOD por lo que esta posibilidad diagnóstica no debe tenerse en cuenta.

En relación con el infliximab es preciso señalar un aumento muy importante de la incidencia de TB, especialmente antes de generalizarse la realización de la prueba de Mantoux previo al inicio del tratamiento: 52,5 por cada 100.000 pacientes año en los pacientes tratados frente a 6,2 en los pacientes con AR que no recibían este fármaco⁶. La mayoría de los casos de TB se describieron entre el 3.º y el 7.º mes, siendo formas extrapulmonares en más de la mitad de los casos y diseminadas hasta en el 25%, con una incidencia mucho más baja para las micobacterias atípicas⁷. Se han descrito otras infecciones oportunistas relacionadas, tales como listeriosis, aspergilosis, candidiasis, criptococosis, nocardosis, infección por citomegalovirus y coccidiomicosis en áreas endémicas⁷⁻⁹, que no consideraremos por razones obvias en el diagnóstico diferencial.

Infliximab aumenta también el riesgo relativo de linfoma, que en una larga serie de AR fue de 1,9 y aumentó a 2,6 en los pacientes tratados con este fármaco¹⁰. Sin embargo, la ausencia de adenopatías periféricas, las escasas adenopatías profundas, la trombocitosis inicial y la evolución posterior hacen poco probable este diagnóstico, que no puede descartarse con los datos disponibles.

Independientemente de los diagnósticos diferenciales radiológicos (fundamentalmente de la Rx simple de tórax y de la TAC toracoabdominal), en los que se incluye la TB, la clínica de la paciente, caracterizada por fiebre prolongada, síndrome constitucional, diarrea, patrón biológico inflamatorio y colestasis disociada, obliga a plantear este diagnóstico. En este sentido es necesario precisar que la diarrea, aunque puede obedecer a múl-

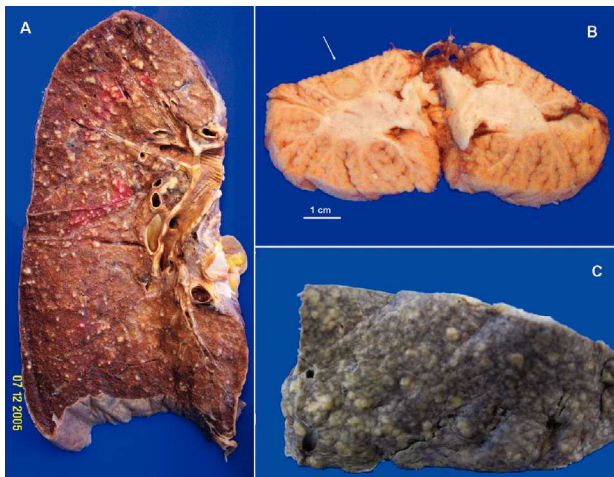


Fig. 3. Aspecto macroscópico de las lesiones. A. Pulmón derecho con patrón miliar y acinar. El ganglio linfático peribronquial muestra un área de necrosis caseosa. Los bronquios no muestran lesiones. B. Tuberculoma cerebeloso en el hemisferio derecho. C. Lesiones nodulillares difusas en una muestra de hígado.

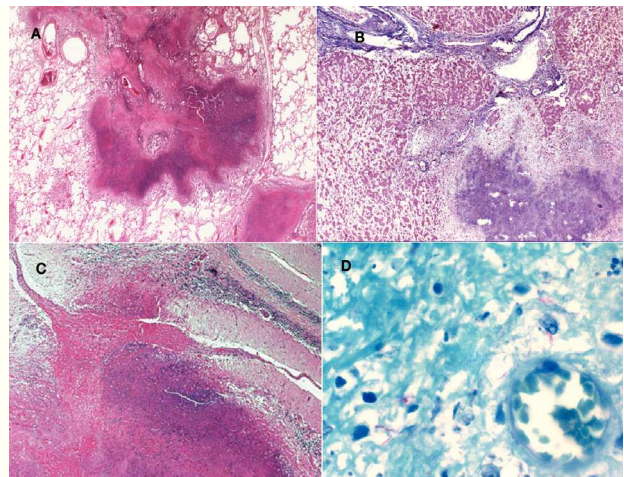


Fig. 4. Aspecto microscópico de las lesiones necrosantes. A. Parénquima pulmonar. B. Hígado. C. Cerebelo. Obsérvese la escasa reacción celular existente en la periferia de todas ellas. D. Bacilos ácido alcohol resistentes en el tuberculoma cerebeloso (Ziehl-Neelsen).

tiples causas, entre ellas la amiloidosis secundaria, está descrita como síntoma relevante en el curso de la TB diseminada¹¹. Sin embargo, quisiera centrarme en la colestasis disociada, cuyas causas pueden ser múltiples, pero que constituye un hallazgo constante en esta forma de TB, como en otras granulomatosis hepáticas¹². La cifra elevada de ADA estaría también a favor de este diagnóstico¹³, así como la hiponatremia observada en el curso de su evolución¹⁴. Si a estos datos añadimos la utilización previa de infliximab y su relación con la TB, me atrevería a concluir que la paciente ha presentado una TB diseminada, que ha evolucionado en forma de sepsis con síndrome de distrés respiratorio del adulto y fallo multiorgánico, responsable último de la muerte^{15,16}. En tales circunstancias la prueba de Mantoux es negativa hasta en el 53% de los casos y la investigación de micobacterias en lavado broncoalveolar no supera el 45% de resultados positivos¹⁴. Desde el punto de vista patogénico cabría la posibilidad de estar ante una reactivación de una infección tuberculosa latente no detectada por cursar con Mantoux falsamente negativo que, con toda seguridad, se efectuaría al inicio del tratamiento con infliximab. Sin embargo, no es posible descartar que se trate de una infección tuberculosa *de novo* con mala respuesta inmunológica por el tratamiento con anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF). En tal circunstancia cabe esperar un curso agudo y, a veces, fulminante. Finalmente, el problema neurológico de la paciente, secundario al TCE, constituye un proceso independiente y sobreañadido a la enfermedad inicial.

Discusión patológica (J. Fernández Alonso)

Se realiza autopsia con apertura de todas las cavidades. Las lesiones macroscópicas fundamentales se localizan en los pulmones, pleura izquierda, hígado, bazo, gan-

glios linfáticos del cuello, mediastino y abdomen, glándulas suprarrenales, aparato genital, riñones y cerebelo. Muestran aspectos variables que van desde pequeñas granulaciones de tipo miliar a lesiones acinares, tubérculos y nodulillos, y amplias áreas de necrosis, algunas de ellas con aspecto caseoso. En los pulmones, pleura izquierda, bazo e hígado se distribuyen difusamente por el parénquima, siendo de carácter más focal en los ganglios linfáticos, donde se advierten áreas de necrosis caseosa en las glándulas suprarrenales, aparato genital y ambos riñones. En el lóbulo derecho del cerebelo hay una lesión nodular solitaria de 8 mm (tuberculoma) (fig. 3).

El estudio microscópico muestra extensas áreas de necrosis y granulomas mal estructurados (fig. 4 A-C). Ambas lesiones coexisten en los órganos con mayores lesiones macroscópicas, siendo los granulomas la lesión predominante en esófago, intestino delgado, donde hay también ulceraciones de la mucosa, mesenterio, médula ósea y riñones. La forma de los granulomas varía desde pequeños conglomerados irregulares de histiocitos sin células de Langhans, que son los que se encuentran en la médula ósea a estructuras redondeadas de histiocitos muy laxamente agrupados y áreas irregulares de histiocitos epiteliales con células de Langhans dispersas. Llama la atención la pobreza de linfocitos que se aprecia tanto en los granulomas como en las áreas de necrosis, y de histiocitos en la periferia de estas últimas. La escasez de linfocitos, evidente ya con las tinciones convencionales de hematoxilina-eosina, se constata con tinciones de inmunohistoquímica para CD3 (pan T), siendo más evidente cuando se comparan los granulomas del presente caso con granulomas miliares de casos de pacientes sin inmunodeficiencia (fig. 5).

Las tinciones de Ziehl-Neelsen muestran BAAR, particularmente abundantes en el tuberculoma cerebeloso (fig. 4 D). En el cultivo microbiológico de muestras de parénquima pulmonar tomadas en la autopsia se aisló *Mycobacterium tuberculosis*.

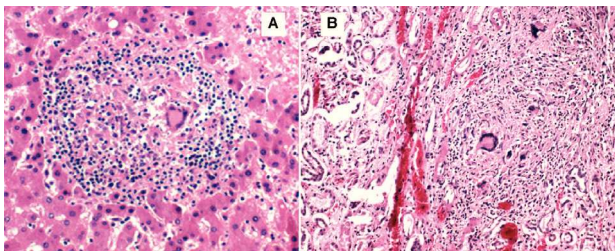


Fig. 5. A. Granuloma de una tuberculosis miliar en un caso de autopsia de igual edad sin inmunodepresión, que muestra una estructura compacta y circunferencial con histiocitos epitelioides y una célula de Langhans, en su centro, y una corona linfocitaria periférica. B. Granulomas desestructurados con tendencia a la dispersión y significativa carencia de linfocitos (parénquima renal del caso tratado con infliximab).

El corazón, páncreas, tráquea, bronquios y sus ramas principales están libres de lesiones.

En la cavidad craneal se comprueba la existencia de un hematoma subdural en la región ténporo-parietal izquierda. Es un coágulo, de unos 3 cm de diámetro, retraído en el seno de una concavidad más amplia, que está firmemente adherido a la duramadre y con el centro cavitado, hechos todos ellos concordantes con un hematoma en vías de resolución. El hemisferio cerebral izquierdo, en los 2/3 posteriores del lóbulo frontal y algo menos del 1/3 anterior del parietal, está moldeado por la lesión, sin que en los cortes coronales seriados del cerebro se advierta desplazamiento de la línea media ni colapso del sistema ventricular.

Por último, cabe mencionar la infiltración por amiloide observada en las pequeñas arterias de la mayoría de órganos y vísceras. Las tinciones inmunohistoquímicas resultan positivas para amiloide-A, interpretándose como una complicación de la AR.

Se trata por tanto de una TB diseminada que acontece en una paciente con historia de AR que había sido tratada entre otros fármacos con infliximab, un antagonista del TNF- α .

El TNF- α es una potente citoquina inflamatoria cuyo papel crítico y multifactorial está bien establecido en los modelos de TB experimental^{17,18}, y se puede resumir en los siguientes puntos:

- 1) El TNF- α se expresa durante toda la etapa latente del granuloma tuberculoso.
- 2) Los ratones TNF- α deficientes sufren TB incontroladas.
- 3) El TNF- α , junto con el interferón (INF)- γ , estimula la liberación de radicales activos de N en el citoplasma del macrófago, facilitando la destrucción del bacilo tuberculoso.
- 4) La administración de inmunoglobulina (Ig)G anti-TNF- α a los ratones multiplica por 10 la carga de bacilos en los pulmones.
- 5) Independientemente del número de bacilos, los ratones así tratados muestran granulomas desorganizados y una disminución significativa del número de linfocitos en las lesiones.

La aparición de TB en pacientes tratados con infliximab fue publicada en el año 2001 en una serie de 70 pacientes¹⁹. Posteriormente, tras la creación de guías

de prevención de la enfermedad en este grupo de enfermos, el número de casos ha ido en disminución^{20,21}. Las características de la TB observadas en los casos tratados con infliximab fueron inusuales: un 56% de los 70 enfermos padecían TB extrapulmonar y un 24% TB diseminada, cifras que contrastan con los porcentajes que esas formas de TB tienen en pacientes no inmunodeprimidos (un 18% y menos del 2%, respectivamente)¹⁹. Las alteraciones observadas en la estructura de los granulomas, si bien pueden estar ausentes en casos determinados²¹, son concordantes con las descritas en el presente caso. El carácter agresivo de la TB se cree que es consecuencia de la desproporcionada e ineficaz respuesta tisular inducida por el fármaco antagonista del TNF- α .

En el presente caso, además del infliximab, el tratamiento corticosteroideo administrado con motivo del hematoma subdural, como se ha comentado en una de las intervenciones previas, ha podido desempeñar un papel coadyuvante en la gravedad de las lesiones encontradas.

Diagnósticos finales

TB diseminada, asociada a tratamiento con infliximab. Hematoma subdural izquierdo en vías de resolución. Amiloidosis A, sistémica vascular.

Causa de la muerte

TB diseminada.

Dr. Cuello: ¿Alguien quiere hacer algún comentario?

Dr. Bernabéu (Medicina Interna): ¿Qué podrían aportar las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los hemocultivos para el diagnóstico de TB?

Dr. Javier Aznar (Microbiología): Los hemocultivos no se utilizan habitualmente y podrían ser diagnósticos. La PCR podría ser útil en un caso como éste.

Dr. Luque (Infecciosas): Hemos de tener en cuenta que la TB puede aparecer después de 7 meses del inicio del tratamiento con infliximab, incluso después de haber realizado quimioprofilaxis. En ocasiones deben realizarse técnicas diagnósticas más agresivas como la biopsia hepática y la biopsia transbronquial, realizándose cultivos para micobacterias. Los fármacos anti-TNF pueden aumentar la frecuencia de TB con diferentes manifestaciones clínicas. La Rx de tórax puede ser normal, por lo que sería útil la realización de una TAC torácica de alta resolución.

Dr. Hernández Quero: La TB miliar continúa siendo un reto diagnóstico que, en muchas ocasiones, es tardío.

Dr. Cisneros (Infecciosas): Me gustaría destacar la demora que existió en el diagnóstico y la aparición de un nuevo factor de riesgo (la toma de infliximab). De todas formas este hecho no explica totalmente el período prolongado. Tal vez los esteroides que se administraron por el TCE pudieron ayudar a la diseminación. Probablemente sería útil la realización de un multitest en estos casos.

Dr. Hernández Quero: El Mantoux previo al realizado en el 2002, ¿era negativo?

Dr. Povedano (Reumatología): En 1999 no se había realizado, y el de 2002 era negativo, no anérgico, por lo que no se realizó quimioprofilaxis.

Agradecimientos

Al Dr. Joaquín Fernández Cruz de la Unidad de Radiología Torácica y al Dr. Rafael Rodríguez Romero de la Unidad de Neurorradiología por su ayuda en el diagnóstico diferencial radiológico.

Al Dr. José Antonio Cuello por su ayuda en la organización de la Conferencia Clínico-Patológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:955-67.
2. Alarcon GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, Macaluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:708-12.
3. Hilliquin P, Renoux M, Perrot S, Puechal X, Menkes CJ. Occurrence of pulmonary complications during methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996;35:441-5.
4. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:258-60.
5. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. *Methotrexate-Lung Study Group. Ann Intern Med.* 1997;127(5):356-64.
6. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;50:372-9.
7. Ruderman EM, Markenson JA. Granulomatous infections and tumor necrosis factor antagonist therapy: update through June 2002. *Arthritis Rheum.* 2003;48:S241-6.
8. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum.* 2003;48:319-21.
9. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1959-63.
10. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-3.
11. Pene F, Papo T, Brudy-Gulphe L, Cariou A, Piette JC, Vinsonneau C. Septic shock and thrombotic microangiopathy due to *Mycobacterium tuberculosis* in a nonimmunocompromised patient. *Arch Intern Med.* 2001;161(10):1347-8.
12. Chien RN, Lin PY, Liaw YF. Hepatic tuberculosis: comparison of miliary and local form. *Infection.* 1995;23:5-8.
13. Kelbel C, Stumpf B, Schmidt W, Wetzel E, Lorenz J. Role of serum adenosine deaminase as an immune parameter of tuberculosis. *Immunologie.* 1995;49:684-8.
14. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis.* 1990;12:583-90.
15. Runo JR, Welch DC, Ness EM, Robbins IM, Milstone AP. Miliary tuberculosis as a cause of acute empyema. *Respiration.* 2003;70:529-32.
16. Manka R, Lentini S, Manka C, Lüderitz B, Tasci S. A case of cerebral aneurysm, sepsis, and miliary lung infiltrates in a 32-year-old woman. *Med Klin.* 2005;100:740-3.
17. Flynn JL, Chang J. Minireview. Tuberculosis: latency and reactivation. *Infect Immun.* 2001;69:4195-212.
18. Schlager NW. The Pathogenesis of Tuberculosis. The First One Hundred (and Twenty-Three) Years. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;32:251-6.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiebertman JD, et al. Tuberculosis associated with infliximab. A tumor necrosis factor- α neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-104.
20. Centers for Disease Control And Prevention (CDC). Tuberculosis Associated with Blocking Agents Against Tumor Necrosis Factor- α . California, 2002-2003. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:683-6.
21. Iliopoulos A, Psathakis K, Aslanidis S, Skagias L, Sfrikakis PP. Tuberculosis and granuloma formation in patients receiving anti-TNF therapy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:588-90.