

Tuberculosis con prueba cutánea de tuberculina negativa en un paciente con artritis reumatoide

I. Monteagudo Sáez, M.R. del Castillo Montalvo, N. Caro Fernández, C. González-Montagut Gómez, L. Cebrián Méndez, F.J. López Longo, M. Bascones Ilundain, C.M. González Fernández y L. Carreño Pérez

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

La artritis reumatoide es una enfermedad grave que necesita tratamiento adecuado y temprano utilizando el arsenal terapéutico que incluye fármacos como la leflunomida y los anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se presenta un paciente con artritis reumatoide de muchos años de evolución en el que han fracasado tratamientos previos habituales. Se describe la respuesta al tratamiento con infliximab (fármaco anti-TNF- α) y la aparición de tuberculosis hepatoesplénica con prueba cutánea negativa, lo que obligó a la suspensión del fármaco y a la introducción de leflunomida como medicación inmunomoduladora de la enfermedad. Se describen los aspectos de interés del caso clínico en relación con los mecanismos de defensa inmunológicos, el manejo farmacológico de estos medicamentos y su uso racional así como profilaxis adecuada.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Tuberculosis. Terapia antifactor de necrosis tumoral-alfa

Tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis and negative tuberculin skin test

Rheumatoid arthritis is a severe disease that requires appropriate and early treatment using a therapeutic arsenal that includes drugs such as leflunomide and anti-tumor necrosis factor (TNF) alpha antibodies.

We describe a patient with long-standing rheumatoid arthritis refractory to commonly used treatments. The response to infliximab (an anti-TNF alpha drug) is described. This treatment was discontinued due to the development of hepatosplenic tuberculosis with negative skin test and leflunomide was introduced as an immunomodulatory drug. Features of this case are described in relation to mechanisms of immunological defense, the pharmacological management of these drugs and their rational use, as well as appropriate prophylaxis.

Key words: Rheumatoid arthritis. Tuberculosis. anti-TNF alpha therapy.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad grave que en nuestro país afecta al 0,5% de la población general¹. En los últimos años se acepta que el tratamiento debe tener como objetivo el control temprano y mantenido de la actividad inflamatoria²⁻⁵. Para intentar detener la progresión de la enfermedad se han utilizado los fármacos antirreumáticos de acción lenta y los inmunosupresores. Entre ellos destacan el metotrexato, la ciclosporina, la sulfasalacina, los antipalúdicos, la azatioprina o la ciclofosfamida, solos o en combinación. Sin embar-

go, estos tratamientos no son capaces de controlar la actividad inflamatoria en muchos pacientes y, menos aún, detener la progresión de la enfermedad. Además, los efectos adversos pueden ser graves y, con frecuencia, los pacientes toleran mal la medicación²⁻¹¹.

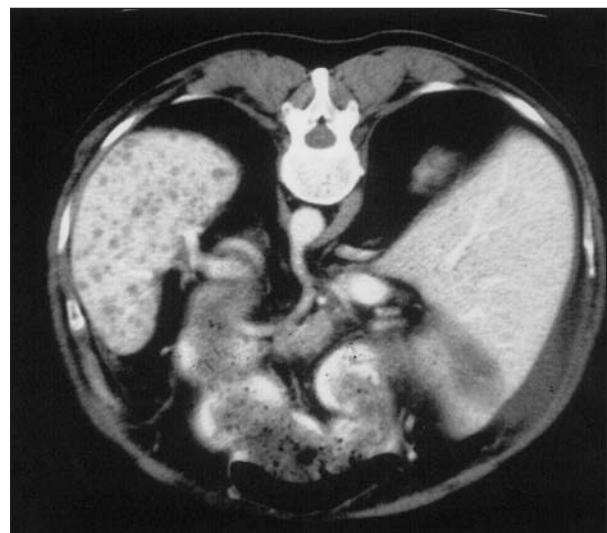
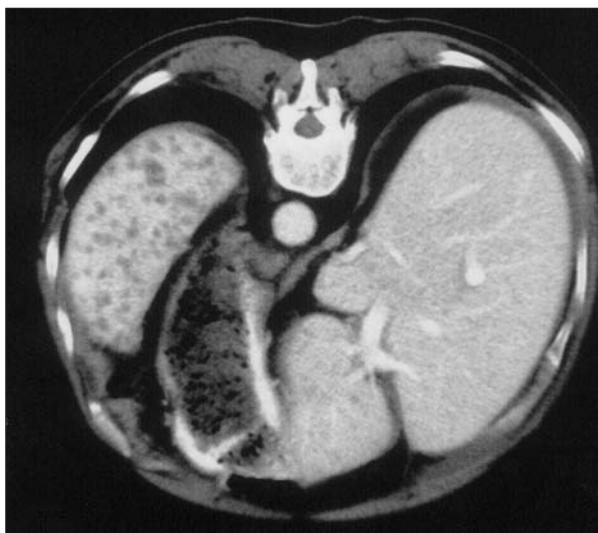
Actualmente disponemos de nuevos tratamientos como la leflunomida¹² y los antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹³⁻¹⁴. Su eficacia es evidente, pero no están exentos de efectos adversos. Presentamos un paciente tratado con anti-TNF que ha desarrollado una infección sistémica atípica.

Caso clínico

Paciente de 60 años de edad, con antecedentes personales de alergia a estreptomicina y litiasis renal cálctica bilateral, en tratamiento por presentar una artritis reumatoide seronegativa desde el año 1982. Inicialmente, se administraron indometacina y sales de oro intramusculares, pero fueron retiradas por la

Correspondencia: Dr. Indalecio Monteagudo Sáez. Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España. Correo electrónico: reuma@ipmq.hggm.es

Manuscrito recibido el 12-6-2002 y aceptado el 28-11-2002.



Figuras 1 y 2. La tomografía axial computarizada (TAC) muestra la existencia de múltiples lesiones focales hepatosplénicas (escasos milímetros e hipodensas), compatible con lesiones infecciosas de tipo tuberculosis.

aparición de lesiones cutáneas y la persistencia de la sintomatología. Posteriormente, se trató con corticoides y D-penicilamina, esta última suspendida por el desarrollo de una nefropatía membranosa. En 1989 se administró azatioprina y el paciente desarrolló una pancitopenia grave acompañada de un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y diarrea con infiltrado alvéolo-intersticial bilateral, derrame pleural derecho y pericárdico y antígeno para *Legionella* en orina positivo. El paciente ingresó en la unidad de cuidados intensivos y evolucionó satisfactoriamente con tratamiento antibiótico.

Desde 1990 el paciente tomó metotrexato oral (10-15 mg/semana) y se mantuvo estable, pero a lo largo de 1999 presentó un nuevo brote articular que no cedió al aumentar la dosis de metotrexato oral o i.m. (15-20 mg/semana). En la exploración física realizada en el mes de diciembre de 1999 destacaba la existencia de una sinovitis crónica en las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y rodillas, así como deformidad en cuello de cisne de los dedos de las manos y desviación en ráfaga cubital bilateral. Presentaba rigidez matutina de varias horas de duración, 29 articulaciones dolorosas y 29 tumefactas, una impotencia funcional grado III y un Health Assessment Questionnaire (HAQ) de 1,65. El factor reumatoide era negativo, la proteína C reactiva (PCR) de 12,6 mg/dl y la velocidad de sedimentación globular (VSG) de 40 mm/1 h.

Ante la persistencia de inflamación poliarticular, rigidez matutina y gran impotencia funcional en el mes de enero de 2000, se inició tratamiento con infliximab a dosis de 3 mg/kg, según protocolo habitual, y metotrexato a dosis de 15 mg/oral/semanal. El Mantoux previo era negativo, no presentaba

efecto *booster* y la radiografía de tórax no mostraba alteraciones significativas. Después de la tercera infusión presentaba un HAQ de cero y no tenía articulaciones dolorosas ni tumefactas. La PCR era 3 mg/dl y la VSG de 22 mm/1 h.

En mayo del mismo año, el paciente precisó de un nuevo ingreso hospitalario ante la presencia de un síndrome constitucional con astenia desde marzo de 2000, con pérdida de hasta 5 kg de peso, febrícula, artralgias, disnea de moderados esfuerzos y colestasis disociada. En la exploración física presentaba una hepatomegalia dolorosa. El Mantoux era negativo, no tenía efecto *booster* y la radiografía de tórax era normal. La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal mostró múltiples lesiones hepatosplénicas de pequeño tamaño, una formación redondeada proyectada sobre el área suprarrenal y una pequeña cantidad de líquido libre intraabdominal (figs. 1 y 2). La biopsia hepática, realizada mediante laparoscopia, demostró la existencia de una hepatitis granulomatosa con caseum y bacilos ácido-alcohol resistentes. El cultivo del material obtenido fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis* por lo que se inició tratamiento con tres fármacos tuberculostáticos. La evolución fue satisfactoria controlándose los signos y síntomas de la infección. En diciembre del año 2000 seguía con el tratamiento antituberculoso y se reintrodujo el tratamiento con infliximab a dosis de 3 mg/kg por nueva reactivación de la clínica articular, retirándose definitivamente después de la tercera infusión por intolerancia. El paciente sufría temblores y un cuadro seudogripal grave coincidiendo con la infusión del fármaco.

Ante la situación clínica del paciente, que presentaba un nuevo brote poliarticular, se decidió admi-

nistrar leflunomida (a dosis de carga de 100 mg/24 h/3 días seguido de 20 mg/24 h) y AINE. En los siguientes meses el paciente mejoró notablemente, se controlaron los signos inflamatorios, y no presentó nuevos brotes articulares con mejoría de la movilidad articular.

En el control de mayo de 2001, no presentó inflamación articular activa y la rigidez matutina era de 30 min. El EVA para el dolor era de 4, y la clase funcional era grado II, un HAQ de 1 con cero articulaciones dolorosas y cero articulaciones tumefactas. El factor reumatoide era negativo, la PCR era de 4,6 mg/dl y la VSG de 45 mm/1 h. En julio de 2001 el paciente estaba asintomático y los parámetros biológicos se habían normalizado (VSG y PCR).

Comentarios

Se presenta un paciente diagnosticado de artritis reumatoide con una historia de efectos adversos a múltiples fármacos. El interés del caso se centra en tres aspectos. Primero, los mecanismos de defensa inmunológicos de los pacientes con artritis reumatoide pueden verse mermados en el curso de la enfermedad, tanto por la propia alteración inmunológica de la AR como por los tratamientos administrados¹⁵. Segundo, la dificultad del manejo farmacológico de estos pacientes. La artritis reumatoide es una enfermedad con daño inflamatorio crónico e hiperproducción de TNF- α y otras citocinas¹⁶. El TNF- α es una citocina proinflamatoria que actúa sobre la reparación tisular y protege contra infecciones mediadas por células T. La nueva generación de agentes terapéuticos para la AR, el infliximab y el etanercept, interfieren con el TNF- α ¹³⁻¹⁴ y se asocian con una gran reducción de la actividad inflamatoria de la enfermedad con buenos resultados clínicos. Las consecuencias de la supresión del TNF- α son una predisposición a las infecciones¹⁵, tal como demuestra el estudio ATTRACT¹⁷, con un incremento en la proporción de infecciones que requieren antibioterapia en pacientes tratados con infliximab frente a pacientes tratados con placebo.

Nuestro paciente había presentado ya una infección oportunista grave, probablemente una neumonía por *Legionella*, cuando recibía azatioprina y posteriormente presentó una infección por *M. tuberculosis* con localización hepatosplénica después de la tercera dosis de infliximab. Este hecho sugiere que el tratamiento con infliximab puede reducir a corto plazo la respuesta inmunitaria en la población con riesgo de infección y permitir su desarrollo. Entre el 0,05 y el 0,99% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab presentan tuberculosis^{18,19}, lo cual supone un aumento significativo de esta infección. En EE.UU., la incidencia de tuberculosis en pacientes con artritis reumatoide es de 6,2/100.000, pero llega a

24,4/100.000 cuando se administra infliximab¹⁹⁻²¹. Por tanto, es indispensable evaluar el riesgo de infección por *M. tuberculosis* y realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con infliximab²²⁻²⁴. En particular, es obligatorio realizar una radiografía de tórax y una prueba cutánea de tuberculina o Mantoux. Según la Agencia Española del Medicamento²⁴ se considerará que el Mantoux es positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm. En caso de obtenerse un resultado negativo se repetirá la prueba transcurrida una semana (efecto booster) y se considerará válida la segunda lectura. Se administrará quimioterapia cuando el Mantoux sea positivo, cuando el Mantoux sea negativo y la radiografía de tórax muestre lesiones que sugieran infección tuberculosa o cuando, a pesar de tener un Mantoux negativo y una radiografía de tórax normal, el paciente refiera un contacto estrecho con un paciente diagnosticado de infección tuberculosa. Sin embargo, estas recomendaciones no descartan el desarrollo de infecciones tuberculosas atípicas en los pacientes tratados con anti-TNF. Nuestro paciente no presentaba lesiones pulmonares y tenía Mantoux negativo sin efecto booster en el momento de la infección, tal vez por efecto del propio infliximab. Por lo tanto, debe descartarse tuberculosis en cualquier paciente tratado con infliximab que presente manifestaciones de enfermedad sistémica, aunque sean inespecíficas y leves. En este caso se trataba de un síndrome constitucional leve, con astenia, pérdida de peso, febrícula, artralgias, disnea de moderados esfuerzos y colestasis disociada.

Actualmente, se discute cuál es el tratamiento adecuado en pacientes con fracaso terapéutico o efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento anti-TNF- α . Una posibilidad es recurrir a otros anti-TNF o a otros tratamientos biológicos.

En este caso se decidió la administración de leflunomida, un fármaco inmunorregulador que actúa inhibiendo la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), enzima clave en la síntesis de pirimidinas, e inhibiendo la enzima tirosincinasa. Esta inhibición enzimática bloquea la expansión clonal de los linfocitos T activados y la producción de anticuerpos autorreactivos²⁵⁻²⁸. Por sus mecanismos de acción, la administración de leflunomida no predispone a infecciones ni se asocia a citotoxicidad²⁹, aunque tampoco está exenta de efectos adversos¹².

El tercer aspecto a señalar de este caso es la necesidad de un uso racional de los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la artritis reumatoide. Debemos usarlos teniendo en cuenta las graves complicaciones que provoca la enfermedad y los efectos potencialmente nocivos del arsenal terapéutico. El equilibrio define el arte de nuestra especialidad.

Bibliografía

- Villaverde V, Hernández-García C, Carmona L. Artritis reumatoide. En: MSD y Sociedad Española de Reumatología, editores. Estudio EPISER 2000. Madrid: MSD-SER, 2001; p. 53-60.
- Alonso A, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL. Tratamiento de la artritis reumatoide. Manual SER de las enfermedades reumáticas. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A., 2000; p. 276-85.
- Figueroa Pedrosa MM. Artritis reumatoide. Tratamiento. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. Tratado de Reumatología. Madrid: ARAN, 1998; p. 477-91.
- Lorenz HM, Kalden JR. Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Reumatol* 1998;10:174-8.
- Figueroa MM, González C, Belzunegui J. Marcadores de pronóstico y estrategia terapéutica en la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* 2000;200:87-95.
- Li E, Brooks P, Conaghan PG. Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1988;10:159-68.
- Laffon Roca A, González Álvaro I. Artritis reumatoide. Concepto, epidemiología y patogenia. En: Pascual Gómez E, Rodríguez Valverde V, Carbonell Abelló J, Gómez-Reino Carnota JJ, editores. Tratado de Reumatología. Madrid: ARAN, 1998; p. 421-36.
- Wordsworth P. The immunogenetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2:423-9.
- Deighton CM, Walker DJ. The familiar nature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:62-5.
- Klippel JH, Strober S, Wofsy D. New therapies for the rheumatic diseases. *Bulletin Rheum Dis* 1989;38:1-8.
- Furst DE. Rational use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs* 1990;39:19-37.
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al, for the European Leflunomide Study Group. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259-66.
- Moreland LW, Michael HS, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478-86.
- Maini RA, St. Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weissman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor -a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1032-9.
- Pérez-García C, Maymó-Guarch J, Benito-Ruiz P. Influencia del infliximab en la resistencia antimicrobiana. *Rev Esp Reumatol* 2002;2(Supl 1):61-9.
- Álvaro-Gracia JM. Patogenia de la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* 2000;200:25-31.
- Lipsky P, St. Clair W, Furst D, Breedveld F, Sonolen J, Kalden JK, et al. 54-week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial. A phase III study of infliximab (remicade) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl):S1980.
- BIOBADASER. Sociedad Española de Reumatología 2002;
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirable-Levens E, Kasznica J, Schwierman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
- Carmona L, González I, Belmonte MA, Tena X, Samartí R, Balsa A, and EMECAR Study Group. Rheumatoid arthritis is associated to a four-fold increase in tuberculosis infection incidence in the prebiologics era. *Arthritis Rheum* 2001;44(9 Suppl): S173.
- Baker DG, Clack J, Keenan GF, Malvern SJ. Tuberculosis occurring in patients receiving the anti-TNF agent infliximab. *Arthritis Rheum* 2001;44(9 Suppl):S105.
- Bouza E. Prevención de infecciones concomitantes al tratamiento anti-TNF. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:84-5.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46:328-46.
- Nota informativa de la Agencia Española del Medicamento, 4 de febrero de 2002, ref: 2002/01. Infliximab y riesgo de infección tuberculosa. Agencia Española del Medicamento 2002. Disponible en: [fvigilancia@agemed.es](http://vigilancia@agemed.es)
- Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J, Lou L. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochem Pharmacol* 1995;50:861-7.
- Ruckermann K, Fairbanks LD, Carrey LA, Hawsylowicz CM, Richards DF, Kirschbavan B, et al. Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T lymphocytes from healthy humans. *J Biol Chem* 1998;273:21682-91.
- Xu X, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A, Chong ASF. Inhibition of protein tyrosine phosphorylation in T cells by a novel immunosuppressive agent, leflunomide. *J Bio Chem* 1995;270:12398-403.
- Siemasko KF, Chong ASF, Williams JW, Bremer EG, Finnegan A. Regulation of B cell function by the immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation* 1996;61:635-41.