

## TUBERCULOSIS MILIAR EN PACIENTE TRATADO CON INFLIXIMAB

M. Merino Sánchez, I. Alfageme Michavila, F. Muñoz Lucena.

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) aprobado en 1998 en Estados Unidos, como tratamiento alternativo en los casos de enfermedad de Crohn, Artritis reumatoide y otras colagenosis que no hubieran respondido a los tratamientos convencionales de estas patologías. Desde su comercialización, unos 147.000 pacientes en el mundo habían recibido infliximab hasta marzo 2001<sup>1</sup> (120.000 en USA). En este tiempo se han descrito unos 70 casos de tuberculosis en relación con este tratamiento<sup>1-3</sup>.

Debido a que sus indicaciones se han ido ampliando a otras enfermedades autoinmunes, es de esperar que en los próximos años aumente el número de pacientes que reciban este tratamiento. Por ello, queremos destacar la asociación entre el tratamiento con anti-TNF y el desarrollo de tuberculosis en pacientes con infección latente. Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Bechet que desarrolló una tuberculosis diseminada tras recibir tratamiento con infliximab, y describimos brevemente las diferencias con la forma habitual de presentación en pacientes sin inmunodepresión.

Paciente de 41 años que consultó por fiebre de tres meses de evolución y síndrome constitucional. En sus antecedentes patológicos destacaban tabaquismo (30 paquetes/año) y enfermedad de Bechet diagnosticada 6 años antes. Inicialmente se trató con prednisona oral y ciclosporina, controlándose mal y desarrollando hemorragias retinianas con pérdida de visión, por lo que se instauró tratamiento con infliximab (3 ciclos) en los últimos meses, que fue suspendido por la aparición de un síndrome febril. Este síndrome febril inicialmente se autolimitó y en los meses siguientes reapareció, acompañándose de astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoración nocturna y disnea en los últimos 15 días. Existían crepitantes finos bibasales en la auscultación respiratoria y se palpaba hepatoesplenomegalia. El resto de la exploración fue normal. En la analítica existía un aumento de las transaminasas. La prueba de tuberculina fue positiva y en la radiografía de tórax (fig. 1) se apreciaba un patrón intersticial micronodular difuso, al igual que en la TAC (fig. 2), con adenopatías mediastínicas, y a nivel abdominal adenopatías retrocraurales y retroperitoneales que comprimían la cava inferior y los vasos renales. Se realizó una fibrobroncoscopia con lavado alveolar y biopsia transbronquial, donde se evidenciaron granulomas necrotizantes múltiples con abundantes macrófagos epitelioides y exudado fibrinonecrotico con cariorrexis intensa, compatibles con granulomas tuberculosos modificados por el tratamiento con infliximab. Se comenzó tratamiento antituberculoso con muy buena respuesta clínica y radiológica.

El TNF- $\alpha$  es una citocina que en modelos animales juega un papel protector frente a la tuberculosis<sup>4</sup>. Igualmente en modelos animales se ha demostrado que los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  causan reactivación de tuberculosis en ratones con infección latente<sup>5</sup>. Aunque esta aseveración no se puede hacer de forma inequívoca en humanos, la asociación entre tratamiento con infliximab y desarrollo de tuberculosis ha llegado a ser tan evidente, que los promotores del fármaco lo han incluido en el prospecto como posible efecto indeseable. Y recomiendan la exhaustiva investigación de infección tuberculosa en el paciente, antes de recibir este tratamiento.

Los casos descritos de tuberculosis en relación con este tratamiento, presentan un patrón de enfermedad tuberculosa inusual, apareciendo en la mayoría de los

Recibido: 15 de noviembre de 2003. Aceptado: 4 de diciembre de 2003.

Correspondencia:

Dra. Mercedes Merino Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Valme

Ctra. de Cádiz s/n, 41014 Sevilla

Correo electrónico: mercedesmerino@terra.es

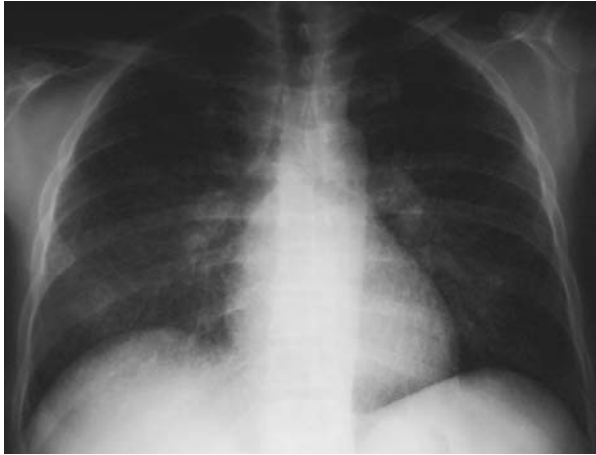


Fig. 1. Radiografía de tórax en proyección PA que muestra un patrón intersticial micronodular difuso.

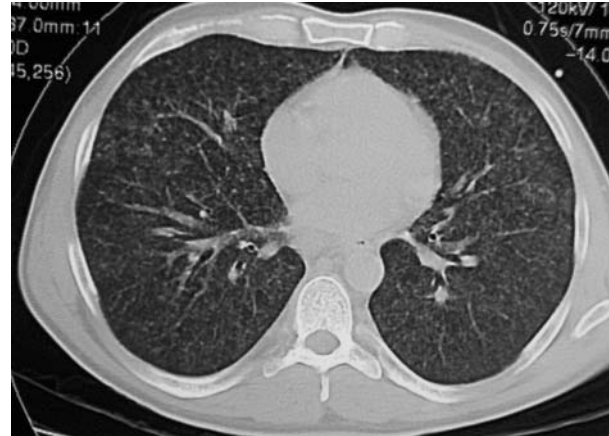


Fig. 2. TAC de tórax. Se observa el mismo patrón que en la radiografía simple además de la existencia de adenopatías mediastínicas.

casos como enfermedad extrapulmonar y hasta en un 25% de ellos como enfermedad diseminada<sup>1</sup>. Estas formas suelen asociarse a importante inmunodepresión. También se ha observado que en la mayoría de los casos se trata de la reactivación de una infección latente. A pesar de que algunos de estos enfermos estaban recibiendo tratamiento con esteroides y agentes citotóxicos, no se ha demostrado asociación entre el desarrollo de tuberculosis y la ingesta de dosis de prednisona igual o inferior a 15 mg/día<sup>6</sup>. Igualmente el uso conjunto de esteroides y de agentes citotóxicos a dosis bajas en pacientes con enfermedades reumatológicas tampoco ha sido asociado con el desarrollo de tuberculosis<sup>7</sup>.

Parece ser que el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  produciría una incapacidad de los granulomas para confinar los bacilos viables, aunque el mecanismo que lo ocasiona es desconocido en la actualidad<sup>1</sup>. De hecho se describe un aumento desproporcionado de células inflamatorias en el pulmón en relación con la carga bacilar; observándose en el estudio patológico de estos pacien-

tes mucha fibrosis intersticial, inflamación linfocítica sin granulomas bien formados y mínimo fenómeno de apoptosis<sup>1</sup>. Uno de los efectos del TNF en la reacción del huésped frente a las micobacterias sería la inducción de la apoptosis de los macrófagos tras la infección bacilar, que es un hecho relevante en los granulomas tuberculosos clásicos.

Tal como se recomienda en la actualidad, se debería investigar el estado de infección tuberculosa en los pacientes que vayan a ser tratados con este fármaco. Se debe tener en cuenta el alto riesgo de reactivación de tuberculosis en los pacientes que lo reciben y establecer quimiopprofilaxis previa en caso de ser necesaria. Igualmente es preciso conocer la presentación clínica atípica en estos casos, para advertir a los pacientes de la posible aparición de síntomas sugestivos de tuberculosis mientras reciben este tratamiento y las modificaciones anatomopatológicas esperables en los casos en que se desarrolle tuberculosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwietzman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
2. Shen W, Powel RJ, Johnston ID. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 623-624.
3. Zhang Z, Correa H, Begue RE. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 624.
4. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2: 561-572.
5. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: posible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001; 69: 1847-1855.
6. American Thoracic Society, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: Suppl: S221-S247.
7. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 9-13.