

## Aspergilosis pulmonar invasiva en un paciente afectado de espondilitis anquilosante en tratamiento con infliximab

**Sr. Director:** La utilización cada vez más creciente de agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoidea, las espondiloartropatías o la enfermedad de Crohn, ha significado, al mismo tiempo que un gran avance en el control de estas enfermedades, la reaparición de efectos secundarios como la tuberculosis y otras infecciones oportunistas. Pacientes de larga evolución, severidad o falta de respuesta a múltiples tratamientos, serían más susceptibles a estas complicaciones, como describimos en nuestro caso clínico de un varón de 52 años de edad, que ingresa en consulta de reumatología para control y seguimiento de una espondilitis anquilosante de 20 años de evolución, destacando una importante afectación de predominio axial y múltiples entesis dolorosas periféricas. Durante las sucesivas revisiones se le prescriben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (piroxicam, naproxeno, diclofenaco) a dosis plenas y períodos no inferiores a 3 meses, con escasa o nula mejoría. Se obtienen respuestas similares con metotrexato a dosis de 10 mg/semana durante 6 meses y salazopirina, esta última tuvo que retirarse por intolerancia digestiva en las primeras semanas de tratamiento. Ante la persistencia de actividad clínica y analítica, se inicia tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral (TNF) (infliximab) a dosis de 5 mg/kg y según calendario establecido (inicio, segunda y sexta semanas). Tras la tercera infusión, desarrolla cuadro constitucional, tos y expectoración blanquecina escasa. En exploración física y pruebas complementarias destaca pérdida de 21 kg de peso, febrícula, leucopenia e hipergammaglobulinemia y hepatosplenomegalia. Marcadores tumorales, baciloscopias seriadas y Mantoux, negativos. Radiografía de tórax, normal. Hemocultivos, coprocultivos y urocultivos, negativos. Extensión de sangre periférica, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), parásitos, Rosa de Bengala y *Brucella*, negativos. Biopsia hepática y médula ósea y colonoscopia, negativas. El cuadro evoluciona progresivamente, con picos febriles de 39-40 °C y tos persistente, con desarrollo de pancitopenia severa e infiltrados pulmonares bilaterales. Tras presentar un episodio de insuficiencia respiratoria aguda, el paciente fallece. La autopsia revela aspergilosis pulmonar invasiva como causa principal de muerte.

Actualmente, existen grandes evidencias de que la terapia anti-TNF- $\alpha$  es efectiva en el control de espondiloartropatías. Sin embargo, los efectos secundarios que se pueden esperar de su utilización se deben considerar exhaustivamente, sobre todo en cuanto a la aparición de infecciones oportunistas, que van a influir muy directamente sobre el pronóstico de la enfermedad.

Tras la aplicación de las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento, se ha reducido drásticamente el número de casos de tuberculosis en relación con las terapias biológicas. No obstante, no está claro si pacientes en tratamiento con anti-TNF serían más susceptibles de desarrollar una infección fúngica, especialmente en los que están en tratamiento con algún otro inmunosupresor. Tenemos conocimiento de casos publicados de histoplasmosis<sup>1</sup> y neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>2</sup>, entre otros.

En el caso clínico que presentamos, el paciente desarrolló una aspergilosis pulmonar invasiva tras la tercera infusión de infliximab. En la literatura médica, hemos encontrado 3 casos similares<sup>3-5</sup>, el primero lo publicaron Keenan et al<sup>3</sup> en 2001: se trataba de un varón de 25 años afectado de enfermedad de Crohn, que desarrolló la infección tras una única infusión de infliximab. Creemos necesario, por tanto, una atención especial a este nuevo estado de inmunosupresión, con diagnósticos y tratamientos precoces, ya que aunque el número de casos de infecciones fúngicas generalizadas, por ahora, es muy limitado, la gravedad puede llegar a ser extrema e incluso irreversible.

V. González-Mari<sup>a</sup>, R. García-Portales<sup>a</sup>,  
M. de Haro<sup>a</sup>, A. Fernández-Nebro<sup>a</sup>, J. Aguilar<sup>a</sup>,  
J. Rodríguez-Andréu<sup>a</sup>, I. Ruiz-Molina<sup>b</sup>  
y J.J. Sánchez-Carrillo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Reumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

### Bibliografía

1. Nacklechik M, Mangino JE. Reactivation of histoplasmosis after treatment with Infliximab. *Am J Med* 2002;112:78.
2. Tai TL, O'Rourke KP, Mcweeney M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia following a second infusion of infliximab. *Rheumatology* 2002;41:951-2.
3. Keenan GF, Schaible IF, Boascia JA. Invasive pulmonary aspergillosis associated with Infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1100.
4. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with Infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1099-100.
5. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, et al. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect control Hosp Epidemiol* 2003; 24,7:477.