

Meningitis por *Listeria monocytogenes* durante tratamiento con adalimumab

Meningitis due to *Listeria monocytogenes* during adalimumab therapy

Los objetivos principales del tratamiento en la enfermedad de Crohn son inducir y mantener la remisión, minimizar los efectos adversos de los fármacos, modificar la evolución natural de la enfermedad y evitar complicaciones. La introducción de los anti-TNF- α (*tumor necrosis factor alpha antagonists* 'antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa') ha modificado el tratamiento de la enfermedad de Crohn, especialmente en pacientes con afectación grave y refractaria. El tratamiento con infliximab puede dar lugar a pérdida de eficacia o desarrollo de intolerancia en algunos enfermos, y el adalimumab es clínicamente beneficioso en estos casos.

Se trata de un varón de 19 años de edad, diagnosticado de enfermedad de Crohn con fenotipo A₂L₃B₁ (clasificación de Montreal), con dependencia a los corticoides y con mala respuesta a múltiples fármacos durante su evolución (incluidos azatioprina, metotrexato e infliximab, con pauta de intensificación).

Se inicia adalimumab: inducción junto con mantenimiento en dosis de 40 mg subcutánea cada 2 semanas; posteriormente, se pautaron 40 mg semanalmente ante la respuesta parcial al medicamento.

Tres meses después de comenzar con adalimumab, ingresa en el servicio de Medicina Interna por cuadro de 48 h de evolución con fiebre termometrada, cefalea frontal pulsátil y náuseas con varios vómitos alimentarios.

En la exploración física presenta hábito cushingoide, presión arterial de 130/75 mmHg y temperatura de 38,5°. No presenta focalidad neurológica, signos meníngeos ni rigidez de nuca. La auscultación cardiorrespiratoria es normal. El abdomen es depresible, con dolor difuso a la palpación, sobre todo en la fosa iliaca derecha, sin peritonismo ni masas. Tiene dolor a la altura de columna lumbar que aumenta a la presión. En el resto de la exploración no se encuentran alteraciones.

Analíticamente destaca conteo de leucocitos de 8,02 \times 10⁹/l con el 19% de cayados; alanina-aminotransferasa (45 U/l); gammaglutamil transpeptidasa (83 U/l); el resto de perfil hepático es normal; lactatodeshidrogenasa (801 U/l); proteínas totales (6,1 g/dl), y potasio (3,3 mmol/l). Los reactantes de fase aguda aparecen elevados, la proteína C reactiva es de 17,6 mg/dl, y la velocidad de sedimentación globular es de 74 mm/1.^a hora. Se realizan las siguientes pruebas complementarias: radiografía de tórax, que muestra hernia de hiato con posible pérdida de volumen en el lóbulo inferior derecho; radiografía de abdomen simple, con patrón gaseoso normal; ecografía abdominal en la que se visualiza engrosamiento de la pared en el íleon terminal; tomografía computarizada toracoabdominal en la que se aprecia engrosamiento de la pared del colon y el íleon terminal, presencia de afectación de la grasa adyacente en el colon ascendente y ciego, sin que se observe imagen de absceso, y radiografía de columna y cadera en la que no hay hallazgos.

A su ingreso, se inicia tratamiento antibiótico empírico con levofloxacino y clindamicina, y se mantiene su medica-

ción habitual (metotrexato y metilprednisolona), excepto adalimumab. Dada la persistencia de la fiebre se asoció tratamiento antibiótico a imipenem, a la espera de los hemocultivos definitivos, que finalmente resultaron positivos para *Listeria monocytogenes*. Ante tal hallazgo se decide realizar punción lumbar, en la que se aprecia líquido ligeramente turbio, con glucosa de 22 mg/dl, proteínas totales de 63 mg/dl y recuento celular de 1.530 células/ μ l (polimorfonucleares 88%, mononucleares 12%). Se diagnostica al paciente de bacteriemia-meningitis por *L. monocytogenes*; se administra ampicilina en altas dosis durante un mes y gentamicina durante 2 semanas, con mejoría sintomática y situación afebril al alta.

Los anti-TNF- α representan un importante avance en el tratamiento de numerosas enfermedades, como la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Adalimumab (Humira[®], Abbott), un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF, administrado de forma subcutánea, induce y mantiene la respuesta clínica en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave que no han respondido a tratamiento convencional. Los estudios clínicos demuestran que adalimumab reduce el riesgo de ingresos hospitalarios, produce un cierre rápido y completo de las fístulas, permite reducir la dosis de corticoides e incluso es eficaz en pacientes en los que se desarrolla intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab¹⁻⁴.

En los ensayos controlados (CLASSIC I, GAIN y CHARM), la incidencia de infecciones fue de 1,49 por paciente al año en los tratados con adalimumab y 1,42 por paciente al año en los que recibieron placebo y control activo; las infecciones más frecuentes fueron las del tracto respiratorio superior (bronquitis) y del aparato urinario. La incidencia de infecciones graves fue de 0,03 por paciente al año en los tratados con adalimumab, y estuvieron involucradas principalmente micobacterias, *Pneumocystis carinii*, *Legionella* y *L. monocytogenes*^{5,6}.

La *L. monocytogenes* es una bacteria intracelular gram-positiva que se asocia a meningoencefalitis o septicemia. Afecta fundamentalmente a pacientes en edades extremas de la vida (neonatos, mayores de 60 años), mujeres embarazadas, pacientes en tratamiento con corticoides e inmunodeprimidos (por ejemplo, trasplantados). Otros factores predisponentes son diabetes mellitus, insuficiencia renal y conectivopatías. Se han descrito infecciones por este germen en pacientes en tratamiento con anti-TNF^{7,8} y, en concreto, episodios de meningitis en enfermos pediátricos tras uso de infliximab⁹.

La tasa de infecciones de nueva aparición o reactivación de infecciones latentes se incrementa de forma significativa en pacientes que reciben dosis diarias de prednisona mayores de 10 mg/dl o dosis acumulativas mayores de 700 mg, así como en caso de asociación con otros fármacos inmunosupresores. Por tanto, en el caso clínico descrito no podemos descartar que los tratamientos concomitantes a adalimumab influyeran en la aparición del cuadro.

Bibliografía

1. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal

- antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323–33.
2. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56:1232–9.
 3. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52–65.
 4. Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. *Ann Internal Med*. 2007;146:829–38.
 5. Hinojosa J, Gomollón F, García S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: A prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:409–18.
 6. Humira[®] (adalimumab). Prescribing Information, Abbot Laboratories, Chicago, IL, EE. UU., 2007.
 7. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1261.
 8. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. *Arthritis Rheum*. 2003;48:319.
 9. Kamath BM, Mamula P, Baldassano RN, Markowitz JE. *Listeria meningitis* after treatment with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:410–2.
- Cecilia Gil^a, Jesús Legido^{b,*}, Carlos Cuenca^c, Ana Santamaría^b, María Victoria Sacristán^b, Concepción Salvatierra^b, Eugenio Fernández-Rubio^b y Julio Izquierdo^c
- ^a*Servicio de Neurología, Hospital General de Segovia, Segovia, España*
^b*Sección de Aparato Digestivo, Hospital General de Segovia, Segovia, España*
^c*Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Segovia, Segovia, España*
- *Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: jesuslegido@hotmail.com (J. Legido).

doi:10.1016/j.gastrohep.2009.03.002

Cocaine induced acute pancreatitis

Pancreatitis aguda inducida por cocaína

Cocaine (benzoylethylmethyl ecgonine) is a crystalline tropane alkaloid that is obtained from the leaves of the coca. Cocaine is an addictive illegal drug¹. Spain has become the top consumer of cocaine in continental Europe, according to a recent European Union study on drug use. By a United Nations count, 3% of Spain's adult population consumes cocaine. Specifically, it is a dopamine reuptake inhibitor, a norepinephrine reuptake inhibitor and a serotonin reuptake inhibitor². Cocaine is a potent central nervous system stimulant. Short-term cocaine effects include: increased blood pressure, constricted blood vessels, mental alertness, dilated pupils, increased energy, increased heart rate and temperature and decreased appetite^{3,4}.

Cardiovascular and neurologic are the predominant alterations. Digestive complications are infrequent. Pancreatic involvement is exceptional and only isolated cases have been reported^{2,5}.

A 21 years old boy with epilepsy treated with lamotrigine was accepted at hospital with abdominal pain radiated straight through to the back, nausea and vomiting. Amylase reached 1710 U/L, lipase 2981 U/L, LDH 2399 U/L, Hematocrit 50,2%, white blood cell count was 21300/mm³ (77,4% neutrophils) platelets 416.000/mm³. Blood urea, oxygen saturation, serum calcium, coagulation parameters and triglyceride levels were normal. The patient denied alcohol ingestion or drugs consumption. Serological studies for CMV, EBV and HIV were negative. Abdominal ultrasonography excluded gallstones and dilatation of the bile duct. A spiral computed tomography with contrast performed within 48

hours showed diffuse enlargement of the pancreas with minimal ascites (Grade B of Balthazar). Cholangiography MRI was normal. Because of these results USE and ERCP were not performed.

Urine drugs test was positive for cocaine and the patient admitted to use insufflated cocaine as a recreational drug. He had taken cocaine 48 hours before abdominal pain started. Alcohol consumption was ruled out.

Clinical evolution was positive without complications and the patient was discharged within 6 days. After hospitalization, he has been controlled every three months during two years without new events.

Cocaine consumption seems to be the cause of acute pancreatitis in this patient. The absence of other recognized etiologies, the antecedent of insufflated cocaine consumption in the last 48 hours and the elevated LDH serum values made cocaine to be the cause of acute pancreatitis in this young patient.

Cocaine consumption cause several medical problems⁶. Heart attack, arrhythmias, stroke and convulsions are the most frequent. Psychiatric, pulmonary and renal complications have been described. Digestive complications are infrequent. Intestinal ischemia^{9,10}, perforation⁷, retroperitoneal fibrosis, gastric ulcer⁸ has been described. Pancreatic involvement is exceptional and only very few cases have been reported.

Most of acute pancreatitis are related with alcohol consumption or gallstones. Pancreatic ischemia causes acute pancreatitis too.

Cocaine blocks the presynaptic reuptake of the neurotransmitters norepinephrine and dopamine. It also causes monoaminooxidases inhibition and it has a direct anticholinergic action. This way alpha- adrenergic receptors are highly stimulated. Activation of the sympathetic nervous