

# LESIONES PULMONARES Y CEREBRALES EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA AGUDA GRAVE

M. Jiménez-Sáenz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Descripción del caso clínico

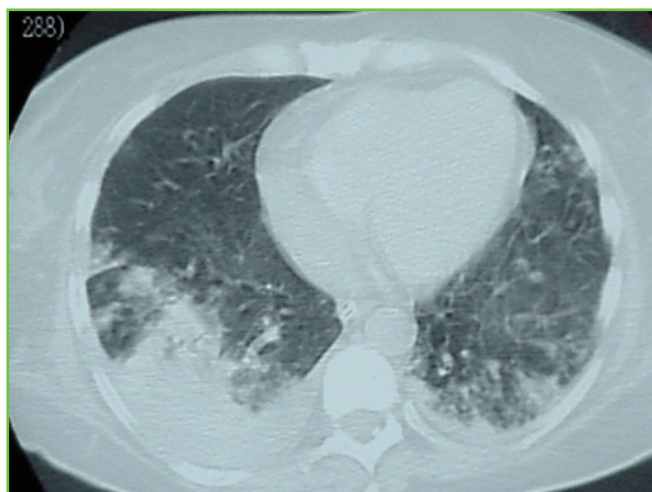
Una paciente de 51 años, ingresa en nuestro hospital por un cuadro de diarreas, rectorragias y pérdida de peso de dos meses de duración. A la exploración la paciente estaba febril, desnutrida, anémica y presentaba un abdomen ligeramente distendido y doloroso de forma difusa, sin signos de irritación peritoneal. El hemograma presentaba una anemia normocítica, las series plaquetaria y blanca eran normales, pero existía una linfopenia marcada (272 lymphocytes/cc, 4%, normal:1000-3500/cc, 16-45%). La albúmina sérica estaba en 1.6 g/dl y los parámetros de función hepática y renal eran normales. La Rx de tórax y abdomen eran normales y una colonoscopia con biopsia sugería el diagnóstico de colitis ulcerosa; la inmunoperoxidasa para CMV fue negativa en la biopsia colónica. Se inició tratamiento con nutrición parenteral, metilprednisolona intravenosa (60 mg/día), metronidazol y cefalosporinas. La fiebre desapareció y la diarrea mejoró, pero persistieron los dolores abdominales y la anemia. Quince días más tarde la paciente presentaba mal estado general, la distensión abdominal había aumentado y una Rx de abdomen revelaba una moderada distensión del colon. La paciente ingresó en la UCIG, pero una colectomía total fue pospuesta dada la condición clínica de la paciente. Se inició un tratamiento con ciclosporina IV (4 mg/kg), asociado a la metilprednisolona (30 mg/día). Siete días después, el estado general había mejorado y se comenzó una dieta oral, que fue tolerada, disminuyó la distensión colónica y la ciclosporina se pasó a vía oral. Sin embargo, 48 horas más tarde la paciente desarrolló un cuadro de fiebre, tos, disnea, hipoxia e hipotensión arterial. Una Rx de tórax mostraba una imagen de condensación en la base pulmonar derecha y en el lóbulo superior izquierdo. Una TAC de tórax revelaba imágenes bilaterales con broncograma aéreo (Figura 1) y opacidades difusas con aspecto de vidrio deslustrado. Un pequeño foco aéreo en la lesión del lóbulo superior izquierdo sugería cavitación. El cultivo del lavado broncoalveolar fue positivo para *Aspergillus fumigatus*. Se inició un tratamiento con anfoteri-

cina B liposomal, sin mejoría, requiriendo la paciente ventilación mecánica y tratamiento con drogas vasoactivas. Diez días después la paciente tuvo convulsiones generalizadas y una TAC craneal mostraba una lesión parietal hipodensa, con áreas hiperdensa en su interior y edema focal y difuso (Figura 2). La anfotericina B liposomal se substituyó por acetato de caspofungina. La evolución fue mala, se desarrolló un síndrome de Bolton y la paciente falleció en un cuadro final de fallo multiorgánico.

## Comentarios a la imagen

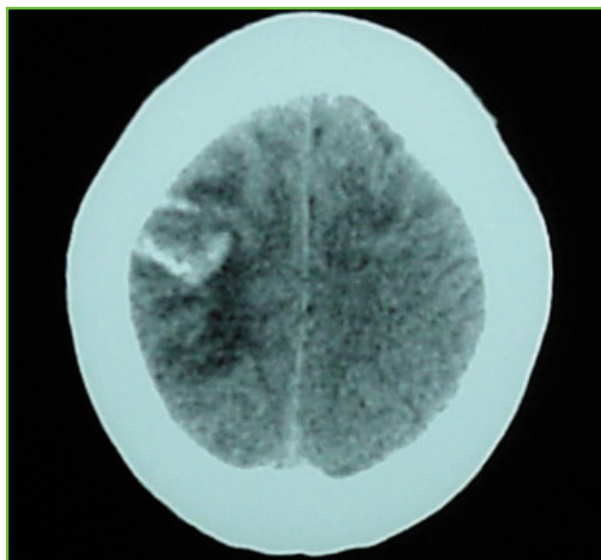
Nuestra paciente presentó una aspergillosis invasiva en una situación en la que concurrían diversos factores de riesgo para infecciones oportunistas: enfermedad general grave con desnutrición y linfopenia marcada, estancia en una unidad de cuidados intensivos y doble tratamiento inmunosupresor con corticoides y ciclosporina.

La ciclosporina sigue siendo ciertamente una de las alternativas terapéuticas tras el fracaso de los corticoides en la colitis ulcerosa, aunque el debate que la enfrenta a los anti-TNF es cada vez más vivo<sup>1,2</sup>. De cualquier modo, el riesgo de infecciones graves, oportunistas, en este caso fúngicas, es común a los cuatro fármacos que utilizamos en la enfermedad inflamatoria intestinal complicada, esto es, corticoides, azatioprina, ciclosporina y anti-TNF. Por tanto siempre es difícil atribuir de modo incontrovertible una infección oportunista a un fármaco en concreto, que suele ser además el último que se ha introducido porque la enfermedad subyacente no evoluciona bien, con lo que eso supone de afectación del estado general y que muy frecuentemente se administra en un paciente que está recibiendo corticoides u otros inmunosupresores, especialmente en el grupo de enfermedades inflamatorias y hematológicas. De hecho, son pocos los casos publicados en los que se relacionan, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por *Aspergillus Fumigatus* y el tratamiento con ciclosporina. Concretamente, se han comuni-



**Figura 1**

En la TAC de tórax se apreciaban imágenes con broncograma aéreo, bilaterales, y opacidades difusas con aspecto de vidrio deslustrado.



**Figura 2**

La TAC craneal confirmó la existencia de una lesión parietal hipodensa, con áreas hiperdensas en su interior y edema focal y difuso.

cado dos casos y el que aquí comentamos. Un caso de neumonía por *aspergillus fumigatus* está descrito en un paciente con enfermedad de Crohn<sup>3</sup>, cuando el rol de este fármaco no estaba definido en este subgrupo de pacientes; aunque no hubo evidencia de diseminación de la enfermedad, como en nuestra paciente, la evolución fue mala. El segundo se desarrolló en un paciente con colitis ulcerosa<sup>4</sup> y se atribuyó la complicación a una dosis excesiva de ciclosporina; la evolución fue buena.

Los fármacos que más se han asociado a infección por *aspergillus fumigatus* son los anti-TNF. Evidentemente en muchas ocasiones la responsabilidad parece evidente, en especial en el ámbito de las enfermedades reumáticas hoy día, en los que la asociación a otros inmunosupresores probablemente sea menos frecuente. Pero en general, la información

no es totalmente fiable y se estima que existe una clara baja tasa de comunicación de casos. De otra parte la información de las revisiones bibliográficas, los estudios controlados y la vigilancia post-marketing no son siempre congruentes.

Una reciente investigación de los casos publicados hasta 2007<sup>5</sup> recoge 64 casos de aspergilosis en pacientes tratados con anti-TNF, especialmente infliximab, pero llama la atención que solo de 24 de estos 64 casos se tenía información sobre la indicación de estos tratamientos. En la mayoría de los pacientes (75%) esta terapia había sido empleada en pacientes con enfermedad contra injerto tras trasplante de médula, lo que tiene ciertas implicaciones. En esta revisión los autores solo mencionan 2 casos de aspergilosis registrados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab<sup>6,7</sup>. Pero en realidad, además de los 2 casos mencionados, se han descrito 10 casos más de enfermedad inflamatoria con infección por *aspergillus fumigatus*, no asociados específicamente al tratamiento con ciclosporina<sup>8,9-10</sup>, seis de cuales han ocurrido en pacientes tratados con infliximab y no están incluidos en la mencionada revisión. Más recientemente se ha observado también un caso en asociación con adalimumab<sup>11</sup>. Con arreglo a los estudios de vigilancia post-marketing, hay que considerar que la prevalencia de infección por *aspergillus fumigatus* en los pacientes tratados con infliximab es baja (6/115.000), probablemente además este fármaco actúe finalmente como factor determinante, pero en un contexto general predisponente más complejo. Lo que si hay que tener en cuenta es la gravedad de esta infección fúngica, asociada a una alta mortalidad que puede llegar al 65% en casos de aspergilosis invasiva<sup>12</sup>. Todo ello nos impone la necesidad de conocer esta complicación, sus características clínicas y radiológicas y el empeño en un diagnóstico precoz, con métodos de PCR para la detección de DNA del *aspergillus* en el lavado broncoalveolar, que se ha asociado recientemente a una mejoría en la supervivencia de los pacientes<sup>13</sup>.

## Bibliografía

1. Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:141-142.
2. Halfvarson J, Järnerot G. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is remicade. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:143-145.
3. Scalzini A, Barni C, Stellini R, Sueri L. Fatal invasive aspergillosis during cyclosporine and steroids treatment for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1995, 40:528.
4. Caroli A, Fregonese D, Di Falco G, D'Inca R. *Aspergillus fumigatus* pneumonia during cyclosporine treatment for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3016-3017.
5. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008, 83:181-194.
6. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001, 344:1099-1100.
7. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis carinii* pneumonia with oral candidiasis after infliximab therapy for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004, 49:1458-1460.
8. Kujath P, Klempien I, Muhl E, Kammerer R. Invasive aspergillosis

- on a surgical intensive care unit. *Mycoses* 2000, 43 Suppl 2:23-27.
9. Evans JP, Steinhart AH, Cohen Z, McLeod RS. Home total parenteral nutrition: an alternative to early surgery for complicated inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg* 2003, 7:562-566.
  10. Alderson JW, Van Dinter TG Jr, Opatowsky MJ, Burton EC. Disseminated aspergillosis following infliximab therapy in an immunosuppressed patient with Crohn's disease and chronic hepatitis C: a case study and review of the literature. *MedGenMed* 2005, 7:7.
  11. Manz M, Beglinger C, Vavricka SR. Fatal invasive pulmonary aspergillosis associated with adalimumab therapy. *Gut* 2009, 58:149.
  12. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000 Jul, 79:269-280
  13. Hardak E, Yigla M, Avivi I, Fruchter O, Sprecher H, Oren I. Impact of PCR-based diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis on clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* (2009), doi:10.1038/bmt.2009.65.