

Tuberculosis diseminada en un paciente con psoriasis severa en tratamiento con adalimumab

Disseminated tuberculosis in a patient with severe psoriasis treated with adalimumab

Pamela Figueroa¹, Lena Eimer², Lucila Suar², Corina Busso³ y Rocío Gago⁴

RESUMEN

La OMS considera la tuberculosis (TBC) una de las principales causas de muerte y la primera por enfermedades infecciosas. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el efecto del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), utilizado mundialmente como tratamiento contra la psoriasis severa. La TBC latente podría reactivarse como consecuencia de ese tratamiento. Presentamos el caso de un hombre de 30 años con psoriasis en placas severa en tratamiento con adalimumab, que al

cuarto mes evolucionó con TBC diseminada. El agente biológico se suspendió y el paciente completó el tratamiento antifímico. Luego realizó tratamiento con secukinumab (anti-IL-17A), con excelente respuesta.

Palabras clave: psoriasis, tuberculosis diseminada, adalimumab, secukinumab.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 87-89

ABSTRACT

WHO considers tuberculosis (TB) as one of the main causes of death worldwide, the first one among infectious diseases. Adalimumab is a monoclonal antibody that blocks the effect of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and is used widely for the treatment of severe psoriasis. A latent TB may become active as a result of such therapy. We present a case of a 30-year-old man with severe plaque psoriasis treated with adalimumab who evolved with disseminated TB after four. The

biologic therapy was withdrawn and the patient completed the TB treatment. Then, he started therapy with secukinumab (IL-17A) with excellent response.

Key words: psoriasis, disseminated tuberculosis, adalimumab, secukinumab.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 87-89

¹ Médica Residente del Servicio de Dermatología

² Médica de Planta del Servicio de Dermatología y de la Unidad de Psoriasis

³ Jefa del Servicio de Dermatología

⁴ Médica de Planta del Servicio de Infectología
Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Pamela Figueroa

E-mail: pfiguero@cas.austral.edu.ar

Fecha de trabajo recibido: 27/3/2019

Fecha de trabajo aceptado: 25/6/2019

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

CASO CLÍNICO

Hombre de 30 años con antecedentes de psoriasis en placas severa desde los 7 años, refractaria a múltiples tratamientos sistémicos (PASI 17), con importante afectación de la calidad de vida (DLQI 25). Se indicó tratamiento con un anti-TNF- α , previa realización de estudios para descartar enfermedades infectológicas: radiografía de tórax, PPD, serologías para virus de las hepatitis B y C, HIV, sífilis, Chagas y toxoplasmosis, y laboratorio general con hemograma, hepatograma y función renal. Sin hallazgos patológicos, se inició el tratamiento con adalimumab subcutáneo 40 mg cada 2 semanas luego de una dosis de

inducción de 80 mg y de 40 mg a la semana. Evolucionó con mejoría de las lesiones de la piel y alcanzó un PASI 100 a la semana 12. Sin embargo, al cuarto mes de tratamiento fue internado por presentar fiebre de origen desconocido, tos seca persistente y astenia. Inmediatamente se suspendió el adalimumab y se realizaron múltiples estudios. En la tomografía computarizada (TC) de tórax se observaron múltiples adenopatías mediastínicas con tendencia a la conglomeración, adenomegalias supraclaviculares bilaterales con centro necrótico y derrame pleural derecho moderado (Foto 1 A, B y C). En la TC de abdomen se evi-

denció esplenomegalia con imágenes hipodensas, ambos riñones con refuerzo heterogéneo y múltiples adenopatías lateroaórticas izquierdas e intercavaoárticas (Foto 1 D). La biopsia del conglomerado mediastínico derecho informó: inflamación crónica granulomatosa necrosante de tipo tuberculoides. La reacción en cadena de la polimerasa de la muestra fue positiva para *Mycobacterium tuberculosis*.

Con diagnóstico de TBC diseminada, el paciente recibió tratamiento con pirazinamida 1500 mg/día, rifampicina 600 mg/día, isoniacida 300 mg/día y etambutol 1200 mg/día por 2 meses, luego isoniacida y rifampicina por 7 meses. Además, completó un año de profilaxis con isoniacida 300 mg/día.

Como consecuencia de la suspensión del adalimumab el paciente presentó una importante exacerbación de la psoriasis, por lo que una vez completado el tratamiento antifímico se indicó secukinumab (anti-IL-17A) 300 mg las semanas 0, 1, 2, 3, 4 y luego con periodicidad mensual. Evolucionó con excelente respuesta clínica y presentó PASI 100 en la semana 4.

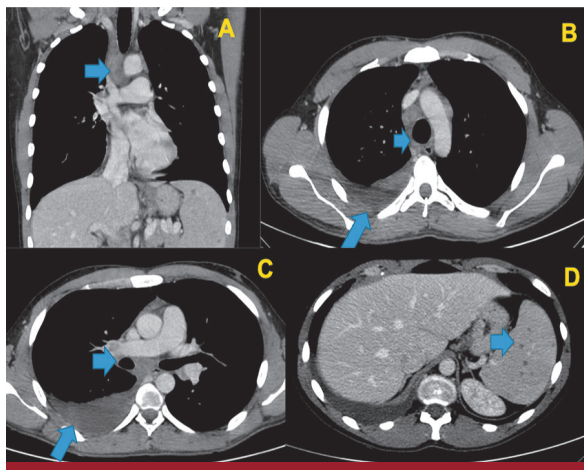


FOTO 1: Tomografía computarizada de tórax. **A)** Reconstrucción en corte coronal. Adenomegalia paratraqueal derecha alta. **B)** Corte axial. Adenomegalia paratraqueal derecha baja y derrame pleural derecho. **C)** Corte axial. Adenomegalia subcarinal y derrame pleural derecho. **D)** Corte axial. Esplenomegalia con imágenes hipodensas.

COMENTARIOS

La TBC es una infección bacteriana crónica producida por *M. tuberculosis*¹. En la Argentina, la tasa de incidencia en 2016 fue de 26,5 cada 100.000 habitantes. El contagio se produce, en la mayoría de los casos, por la inhalación de partículas con bacilos liberadas por enfermos con TBC pulmonar, al toser, hablar o estornudar². Una vez que la infección ha colonizado los pulmones, los bacilos pueden experimentar cuatro destinos: 1) ser completamente erradicados por el huésped, 2) multiplicarse por falta de una respuesta inmunitaria adecuada y causar TBC primaria, 3) permanecer en estado latente y nunca causar enfermedad

o 4) cambiar su estado quiescente, diseminarse y ocasionar una infección por reactivación^{1,2}.

La detección temprana se hace mediante tres pilares diagnósticos: la clínica, la radiografía de tórax y la PPD. Esta última es la herramienta clásica para el diagnóstico precoz y pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad retardada frente a la inyección de un derivado proteico purificado, mediante la aparición a las 72 horas de una placa, edema o induración en el sitio de inoculación².

El principal inconveniente de la PPD es su baja especificidad, ya que la mayoría de las proteínas presentes en su composición no son específicas de *M. tuberculosis* y los individuos sensibilizados por una exposición previa a una micobacteria no tuberculosa (MNT) o aquellos vacunados con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) pueden presentar falsos positivos^{3,4}. Asimismo, algunas condiciones pueden dar lugar a falsos negativos: infecciones virales, vacunas elaboradas con virus vivos, inmunosupresión, situaciones de anergia tuberculínica, como también una inadecuada administración o lectura de la PPD⁵.

El reservorio más importante de la TBC es el ser humano infectado que no tiene signos ni síntomas que permitan identificarla^{3,6}. Consideramos que el paciente del caso forma parte de la población mencionada y, probablemente, la PPD negativa inicial fue un resultado falso negativo.

Por su parte, el uso de agentes biológicos contra la psoriasis moderada a severa ha ido en aumento. Una de las complicaciones más temidas de los llamados anti-TNF- α son las infecciones severas, entre ellas, la TBC^{7,8}. De estos, el más asociado con la reactivación de la TBC es el infliximab, mientras que el etanercept es el de menor riesgo^{7,9}. En el paciente del caso analizado es muy probable que, tras el tratamiento con adalimumab, haya ocurrido una reactivación de un foco latente, con la consiguiente infección diseminada por vía hematogena, si bien no podemos descartar que se haya tratado de una primoinfección intratratamiento (raro, ya que el paciente tenía colocada la vacuna BCG).

Para la contención de las bacterias dentro de los granulomas es esencial un adecuado balance de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La citoquina TNF- α , además de regular la supervivencia celular, la apoptosis y la necrosis programada en las infecciones por *M. tuberculosis*, contribuye a la defensa del huésped por un efecto antimicrobiano directo contra el bacilo. Por lo tanto, las terapias anti-TNF- α contribuirían al desarrollo de enfermedad activa por tuberculosis^{7,9}. A su vez, la IL-17A promueve el crecimiento intracelular de *M. tuberculosis* al inhibir la apoptosis de los macrófagos infectados, de lo que se deduce que las terapias anti-IL-17A limitarían el crecimiento intracelular del bacilo¹⁰.

En cinco ensayos clínicos en fase III con secukinumab controlados con placebo en la psoriasis severa, su uso no se asoció con casos nuevos de infección por *M. tuberculosis* tanto clínicamente como en los estudios *in vitro* después de 54 semanas de seguimiento⁷. Asimismo, se objetivó que en los pacientes con TBC pulmonar y latente correctamente tratados no se reactivó la enfermedad⁷.

Por todo lo expuesto, en común acuerdo con el Servicio de Infectología se decidió iniciar la administración de

secukinumab en paralelo con la profilaxis con isoniacida 300 mg/día por un año.

El interés de la presentación radica en publicar un caso atípico de un paciente con psoriasis severa que, con estudios de tamizaje negativos, presentó TBC diseminada tras la administración de un anti-TNF- α , así como la seguridad y buena respuesta que la droga anti-IL-17A ha mostrado hasta la fecha.

BIBLIOGRAFÍA

- Latorre P, Sánchez E, Agudelo Calderón C, Pardo R, *et al.* Guía de atención de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Medicina & Laboratorio* 2011;17:145-195.
- Aidar O, Ambroggi M, Arévalo Jave J, Brian MC, *et al.* Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Hospital Muñoz/Instituto Vacarezza* 2010:1-43.
- Medina-Gil C, Dehesa L, Vega A, Kerdel F. Prevalence of latent tuberculosis infection in patients with moderate to severe psoriasis taking biologic therapies in a dermatologic private practice in Miami, Florida. *Int J Dermatol* 2015;54:846-852.
- Roggero LS. *La Salud Pública y las vacunas*. Calendario Nacional de Vacunación. Departamento de Bioquímica Clínica; 2006.
- Palacios Gutiérrez JJ. Diagnóstico de infección tuberculosa. Papel de los IGRAs. *Bol Pediat* 2011;51:123-126.
- Rodríguez Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, Solano-López G, *et al.* Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico. *Actas Dermosifiliogr* 2018;109:584-601.
- Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CEM, Kapoor N, *et al.* Secukinumab treatment shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. *Clin Transl Immunology* 2017;6:152.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
- Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gómez-Reino J, *et al.* The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open* 2015;1:1-11.
- Cruz A, Ludovico P, Torrado E, Gama JB, *et al.* IL-17A promotes intracellular growth of Mycobacterium by inhibiting apoptosis of infected macrophages. *Front Immunol* 2015;6:1-8.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ Caso clínico: DERMATOSIS AMPOLLAR EN UN PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

María Alejandra Moreno Jiménez y Mara Aldana Flamini Prida

Servicio de Dermatología. Hospital de Trauma y Emergencia Dr. Federico Abete, Malvinas Argentinas, Buenos Aires, Argentina.

Varón de 40 años, con antecedentes de HIV diagnosticado en 2009, en tratamiento antirretroviral, con recuento de CD4 350 y carga viral menor de 20 copias. Sífilis y sarcoma de Kaposi en la mucosa bucal, tratados. Se encontraba internado en la unidad de terapia intensiva cursando el posoperatorio de una colestectomía por pancreatitis aguda litíasea y colangitis, en tratamiento antibiótico parenteral. Se acudió a una interconsulta por la presencia de lesiones acrales de 48 horas de evolución asociadas a fiebre. En el examen físico presentaba vesículas y ampollas sobre una base eritematosa y eritemato-purpúrica en piernas, plantas y el dorso de las manos, sin lesiones en las mucosas, con evolución a lesiones costrosas.



FOTO 1: Vesículas sobre una base eritematosa en el dorso de la mano derecha.



FOTO 2: Ampollas de contenido seroso sobre una base eritemato-purpúrica en el miembro inferior izquierdo.

- ¿Cuál es el diagnóstico más probable en este caso?
 - Sífilis.
 - Eritema multiforme.
 - Sarcoma de Kaposi.
 - Ectima gangrenoso.
 - Vasculitis.
- Según la respuesta anterior, ¿cuál de los siguientes estudios confirmaría el diagnóstico?
 - VDRL y FTAabs.
 - Biopsia por sacabocados.
 - Gram y cultivo.
 - Citodiagnóstico de Tzanck.
 - Biopsia + IFD.
- ¿Qué considera importante destacar de esta patología?
 - En los pacientes con HIV las manifestaciones cutáneas de sífilis secundaria podrían ser de características atípicas y simular otras enfermedades.
 - En un bajo porcentaje los fármacos pueden desencadenar un eritema multiforme.
 - El sarcoma de Kaposi es una neoplasia que afecta la piel y las mucosas, caracterizada por presentar máculas y placas eritematovioláceas y, a veces, vesículas y ampollas. Se localiza principalmente en los miembros inferiores.
 - El ectima gangrenoso es una entidad frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los enfermos que padecen una sepsis de origen abdominal.
 - Las lesiones ampollares secundarias a vasculitis no implican peor pronóstico.
- ¿Qué tratamiento empírico indicaría basado en el caso clínico?
 - Antibioticoterapia sistémica empírica contra grampositivos y gramnegativos y penicilina G benzatínica por vía intramuscular.
 - Penicilina G benzatínica 2400000 UI por vía intramuscular semanal, por 3 semanas.
 - Suspender los fármacos agregados en las últimas 2 semanas.
 - Corticosteroides tópicos de alta potencia.
 - Antibioticoterapia tópica.

La solución en la página 94