

SÍNDROME FEBRIL EN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE CROHN

Juan Pedro Rodríguez Rodríguez

H. La Inmaculada (Huércal-Overa, Almería)

Sesión en Red SADEMI – 3 mayo 2019



CASO CLÍNICO

(BASADO EXPERIENCIA PONENTE)

- Varón, 42 años.
- Informático.
- No hábitos tóxicos. **Exfumador**.
- No viajes, contacto con animales o actividades en naturaleza.
- Calendario vacunal actualizado. **Revacunado VHB** (pérdida inmunidad).
- IQs: **Retinoblastoma OD** (21 meses), **apendicitis aguda** (32 años).
- **Enfermedad de Crohn** (2012), Montreal 2005:
 - A2 → Diagnóstico a los 35 años.
 - L1 → Ileal.
 - B1p → Inflamatorio + afectación perianal.

* **CLÍNICOS + RADIOLÓGICOS** (endoscópicos y AP no concluyentes).
- Tratamiento: **Adalimumab** 40 mg sc /15d.
- NAMC.
- Leucopenia con azatioprina.
- Intolerancia GI y Sd pseudogripal con metotrexate.



CASO CLÍNICO

Enfermedad actual (3 de febrero de 2019) → 3 semanas.

- Fiebre (39°C) vespertina + Cefalea.
- Sudoración.
- Pérdida de peso (2-3 meses).

Exploración: SatO₂ 97%. TA 104/69 mmHg. T^a 38'5 °C. Peso 76 (89) kg.

- ✓ Aceptable estado general, **palidez** mucocutánea, eupneico.
- ✓ No adenopatías periféricas.
- ✓ AC: Tonos rítmicos sin soplos a 90 lpm.
- ✓ AP: Murmullo vesicular conservado a la auscultación
- ✓ Abdomen: Blando, no doloroso a la palpación, sin masas ni megalias.
- ✓ EE: No edemas ni datos de TVP.
- ✓ NRL: Sin focalidad neurológica.



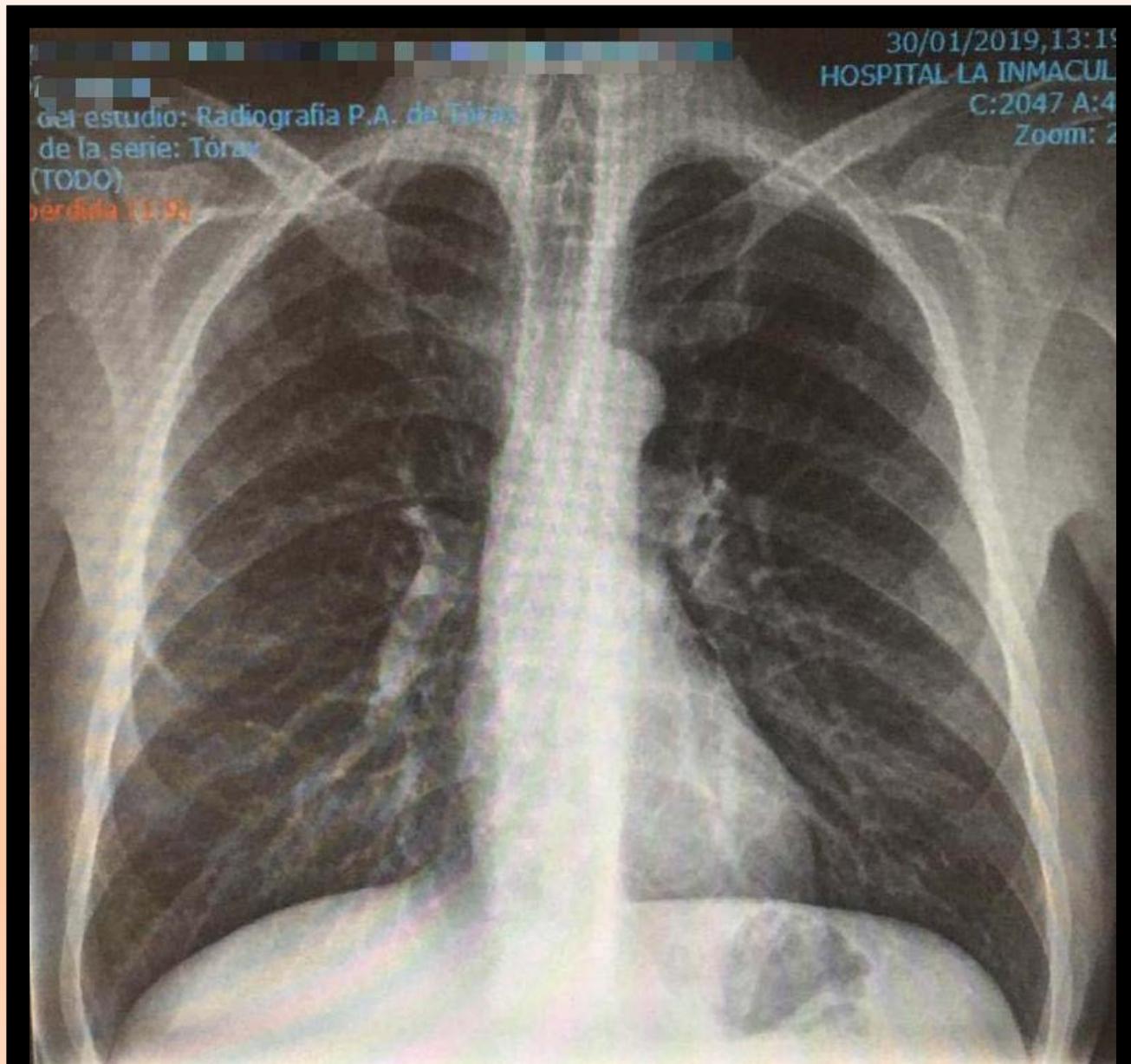
CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **ECG:** RS a 86 lpm.
- **Laboratorio:**
 - HEMOGRAMA: Hemoglobina 13,4 g/dL, Plaquetas 144.000/mm³, **Leucocitos 3.800 mm³** (73% de neutrófilos).
 - BIOQUÍMICA: Glucosa 96 mg/dL, Urea 23 mg/dL, Creatinina 0.68 mg/dL, Sodio 136 meq/L, Potasio 4.4 meq/L, **Proteína C Reactiva 101.7 mg/dL**, Procalcitonina <0,12 ng/mL.
 - COAGULACIÓN: TP 64 %; TTPA 36 sg; Fibrinógeno 519 mg/dL.
 - SEROLOGÍAS: Citomegalovirus (CMV) **IgM e IgG positivas**, Virus de Epstein Barr IgM negativa.
- **Radiografía de tórax.**



CASO CLÍNICO



CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

- **ECG:** RS a 86 lpm.
- **Laboratorio:**
 - HEMOGRAMA: Hemoglobina 13,4 g/dL, Plaquetas 144.000/mm³, **Leucocitos 3.800 mm³** (73% de neutrófilos).
 - BIOQUÍMICA: Glucosa 96 mg/dL, Urea 23 mg/dL, Creatinina 0.68 mg/dL, Sodio 136 meq/L, Potasio 4.4 meq/L, **Proteína C Reactiva 101.7 mg/dL**, Procalcitonina <0,12 ng/mL.
 - COAGULACIÓN: TP 64 %; TTPA 36 sg; Fibrinógeno 519 mg/dL.
 - SEROLOGÍAS: Citomegalovirus (CMV) **IgM e IgG positivas**, Virus de Epstein Barr IgM negativa.
- **Ecografía abdominal:** Esplenomegalia homogénea (160x85 mm).



CASO CLÍNICO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

▪ Laboratorio:

- HEMOGRAMA: Hemoglobina 13,4 g/dL, Plaquetas 144.000/mm³, **Leucocitos 3.800** mm³ (73% de neutrófilos).

- BIOQUÍMICA: Glucosa 96 mg/dL, Urea 23 mg/dL, Creatinina 0.68 mg/dL, Sodio 136 meq/L, Potasio 4.4 meq/L, **Proteína C Reactiva 101.7** mg/dL, Procalcitonina <0,12 ng/mL.

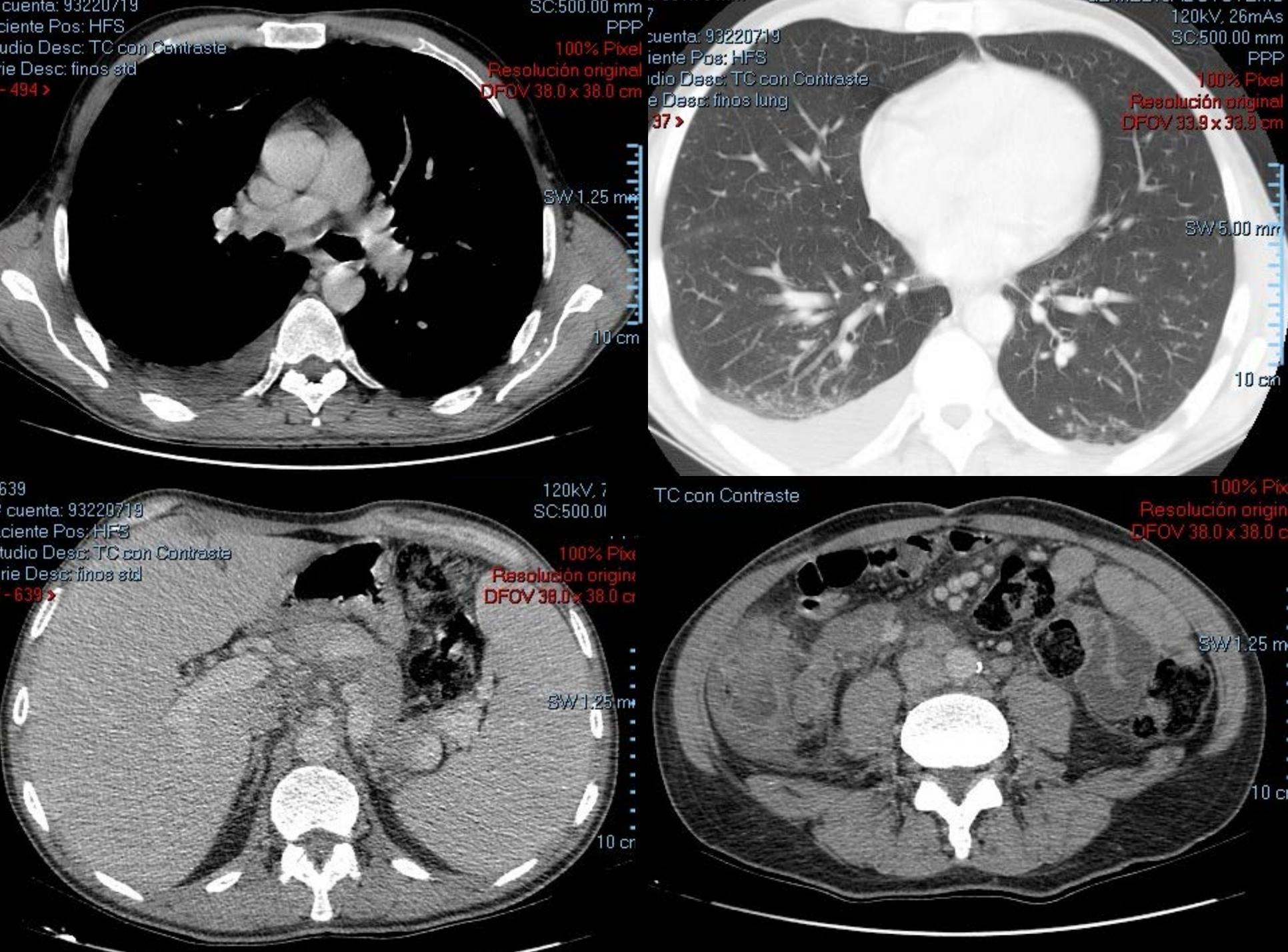
- COAGULACIÓN: TP 64 %; TTPA 36 sg; Fibrinógeno 519 mg/dL.

- SEROLOGÍAS: Citomegalovirus (CMV) **IgM e IgG positivas**, Virus de Epstein Barr IgM negativa.

▪ **Ecografía abdominal:** Esplenomegalia homogénea (160x85 mm).

Se solicitaron **inmunoglobulinas/proteinograma**, **serologías víricas (VHB, VHC, VIH, *Brucella*, *Toxoplasma*, *Parvovirus B19*, *Rickettsia*, *Coxiella*)**, hemocultivos, urocultivo, carga viral de CMV, Ag / PCR de *Leishmania*, PPD, Body TAC con CIV.





DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + FEBRIL PROLONGADO +
ESPLENOMEGALIA**

INFECCIOSO

ONCO-HEMATOLÓGICO

AUTOINMUNE

MISCELÁNEA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA

INFECCIOSO

- Sínds. mononucleósidos: CMV, VEB, VIH, *Parvovirus B19*.
 - Brucelosis.
 - Fiebre tifoidea.
 - Tuberculosis.
- Micobacteriosis atípica.
 - Leishmaniasis.
 - Toxoplasmosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA

ONCO-HEMATOLÓGICO

- Linfoma no Hodgkin.
- Enfermedad de Hodgkin.
 - LLC, LMC.
 - Enf. Waldstrom.
 - Leucemias agudas
- Neoplasia de órgano sólido.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA

AUTOINMUNE

- Sarcoidosis.
- Artritis reumatoide.
- Lupus eritematoso sistémico.
 - Síndrome de Sjögren.
 - Enfermedad de Still.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA

MISCELÁNEA:

- Enfermedad células Langerhans.
- Enfermedad Rosai-Dorfman.
- Enfermedad Kikuchi Fujimoto.
- Síndrome hemofagocítico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + MICRONÓDULOS
PULMONARES + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA**

INFECCIOSO

ONCO-HEMATOLÓGICO

AUTOINMUNE

MISCELÁNEA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

**SÍNDROME POLIADENOPÁTICO + MICRONÓDULOS
PULMONARES + FEBRIL PROLONGADO + ESPLENOMEGALIA**

INFECCIOSO

TUBERCULOSIS

ONCO-HEMATOLÓGICO

NEO ÓRGANO SÓLIDO

AUTOINMUNE

SARCOIDOSIS

MISCELÁNEA

ENF CÉL LANGERHANS

CASO CLÍNICO

○ Laboratorio:

- Hemograma: **Hemoglobina 10,4 g/dL**, Plaquetas 134.000/mm³, Leucocitos 3,300 mm³ (78% PMN).
- Bioquímica: **PCR 9,2 mg/dL**, **AST 56 UI/L**, **ALT 67 UI/L**, **Ferritina 627 ng/mL**, **LDH 265 UI/L**, **B2 microglobulina 5,2 mg/L**.
- Inmunoglobulinas / Proteinograma: Normales.

○ Microbiología:

- Serología de VHB, VHC, VIH y Toxoplasma: Negativas.
- Serología de Parvovirus B19, Rickettsia, Coxiella: **Pendientes**.
- Carga viral de CMV: **Pendiente**.
- Ag y PCR de Leishmania: Negativos.
- Hemocultivos: Negativos a las 48 horas.
- Urocultivo < 1000 UCF/mL.
- Mantoux



CASO CLÍNICO

○ Laboratorio:

- Hemograma: **Hemoglobina 10,4 g/dL**, Plaquetas 134.000/mm³, Leucocitos 3,300 mm³ (78% PMN).
- Bioquímica: **PCR 9,2 mg/dL**, **AST 56 UI/L**, **ALT 67 UI/L**, **AST (43) 54 UI/L**, **Ferritina 627 ng/mL**, **LDH 265 UI/L**, **B2 microglobulina 5,2 mg/L**.
- Inmunoglobulinas / Proteinograma: Normales.

○ Microbiología:

- Serología de VHB, VHC, VIH y Toxoplasma: Negativas.
- Serología de Parvovirus B19, Rickettsia, Coxiella: **Pendientes**.
- Carga viral de CMV: **Pendiente**.
- Ag y PCR de Leishmania: Negativos.
- Hemocultivos: Negativos a las 48 horas.
- Urocultivo < 1000 UCF/mL.
- **Mantoux → 20 mm de induración 48 h.**



CASO CLÍNICO

SEGUIMIENTO APARATO DIGESTIVO TRAS DIAGNÓSTICO (2012).

- 2013: Ileoscopia normal (Biopsias: Hiperplasia nodular linfoide).
 - Serologías de VIH, VHB y VHC negativas.
 - **PPD + Booster → Negativos.**
 - Tratamiento: Ciprofloxacino / Metronidazol / Azatioprina.
- 2015: EDA normal. Leucopenia (2200) → Suspende Azatioprina.
- 2016: Metotrexate 25 mg sc semanal (+ AF).
- 2017: Calprotectina fecal 70 mcg/g.
- 2018: Adalimumab 160 sc → 40 sc → 20 sc /15d.

* Clínicamente evolución crónica de la enfermedad perianal .



CASO CLÍNICO

○ MICRO PENDIENTE

- Serología de Parvovirus B19, Rickettsia, Coxiella: **Negativas.**
- Carga viral de CMV: **Negativa.**

○ No expectoración → **FIBROBRONCOSCOPIA:** Normal (BAS).

○ **Ileocolonoscopia:** Úlceras aftoides fibrinadas en válvula e íleon distal sugerente de úlceras de Crohn (Biopsias). Colon sin lesiones.

○ **Laparoscopia** → biopsia + exéresis adenopatías mesentéricas.



CASO CLÍNICO

- No expectoración → **FIBROBRONCOSCOPIA**: Normal (BAS).
 - T. Gram / Auramina BAS: No BAAR.
 - Cultivo estándar BAS: Negativo.
 - Cultivo micobacterias BAS: **PENDIENTE**.
- **Ileocolonoscopia**: **Úlceras aftoides fibrinadas** en válvula e íleon distal sugerente de úlceras de Crohn (Biopsias).
- **Laparoscopia** → biopsia / exéresis adenopatías mesentéricas.



CASO CLÍNICO

- No expectoración → **FIBROBRONCOSCOPIA**: Normal (BAS).
 - T. Gram / Auramina BAS: No BAAR.
 - Cultivo estándar BAS: Negativo.
 - Cultivo micobacterias BAS: **PENDIENTE**.
- **Ileocolonoscopia**: **Úlceras aftoides fibrinadas** en válvula e íleon distal sugerente de úlceras de Crohn (Biopsias).
 - **Biopsia ileal**: Erosión superficial e infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en lámina propia. Granuloma poco definido.
Hallazgos sugestivos de enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Laparoscopia** → biopsia / exéresis adenopatías mesentéricas.



CASO CLÍNICO

- **Laparoscopia** → biopsia + exéresis adenopatías mesentéricas.

AP: Inflamación **granulomatosa** con amplias áreas de **necrosis** compatible con infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Tinción de Ziehl-Neelsen

No se observan BAAR

Baciloscopia concentrada (T. de auramina)

Se observan 1-2 BAAR/30 campos (200x)

Identificación molecular de BAAR

Se detecta ácido nucleico específico de *M.tuberculosis*

Ensayo repetido en la cepa aislada en el cultivo de micobacterias (29-03-2019)

Estudio de mutaciones de resistencia de MTB



No mutaciones de Resisten. a INH ni RIF
No mutaciones de Resisten. a fluoroquinolonas ni a drogas inyectables

Ensayo realizado por RT-PCR (Anyplex™ II MTB/MDR Detection) . El ensayo cubre 7 mutaciones que causan resistencia a Isoniacida en el gen KatG y en la región promotora inhA, 18 mutaciones que causan resistencia a Rifampicina en el gen rpoB, 7 mutaciones que causan resistencia a fluoroquinolonas en el gen gyrA y 6 mutaciones que causan resistencia a drogas inyectables en el gen rrs y en la región promotora eis.

Cultivo de Micobacterias
Informe Parcial

Desarrollo de:

Mycobacterium tuberculosis-complex

Tuberculin Skin Testing

What Are False-Negative Reactions?

Some persons may not react to the TST even though they are infected with *M. tuberculosis*. The reasons for these false-negative reactions may include, but are not limited to, the following:

- Cutaneous anergy (anergy is the inability to react to skin tests because of a weakened immune system)
- Recent TB infection (within 8-10 weeks of exposure)
- Very old TB infection (many years)
- Very young age (less than 6 months old)
- Recent live-virus vaccination (e.g., measles and smallpox)
- Overwhelming TB disease
- Some viral illnesses (e.g., measles and chicken pox)
- Incorrect method of TST administration
- Incorrect interpretation of reaction

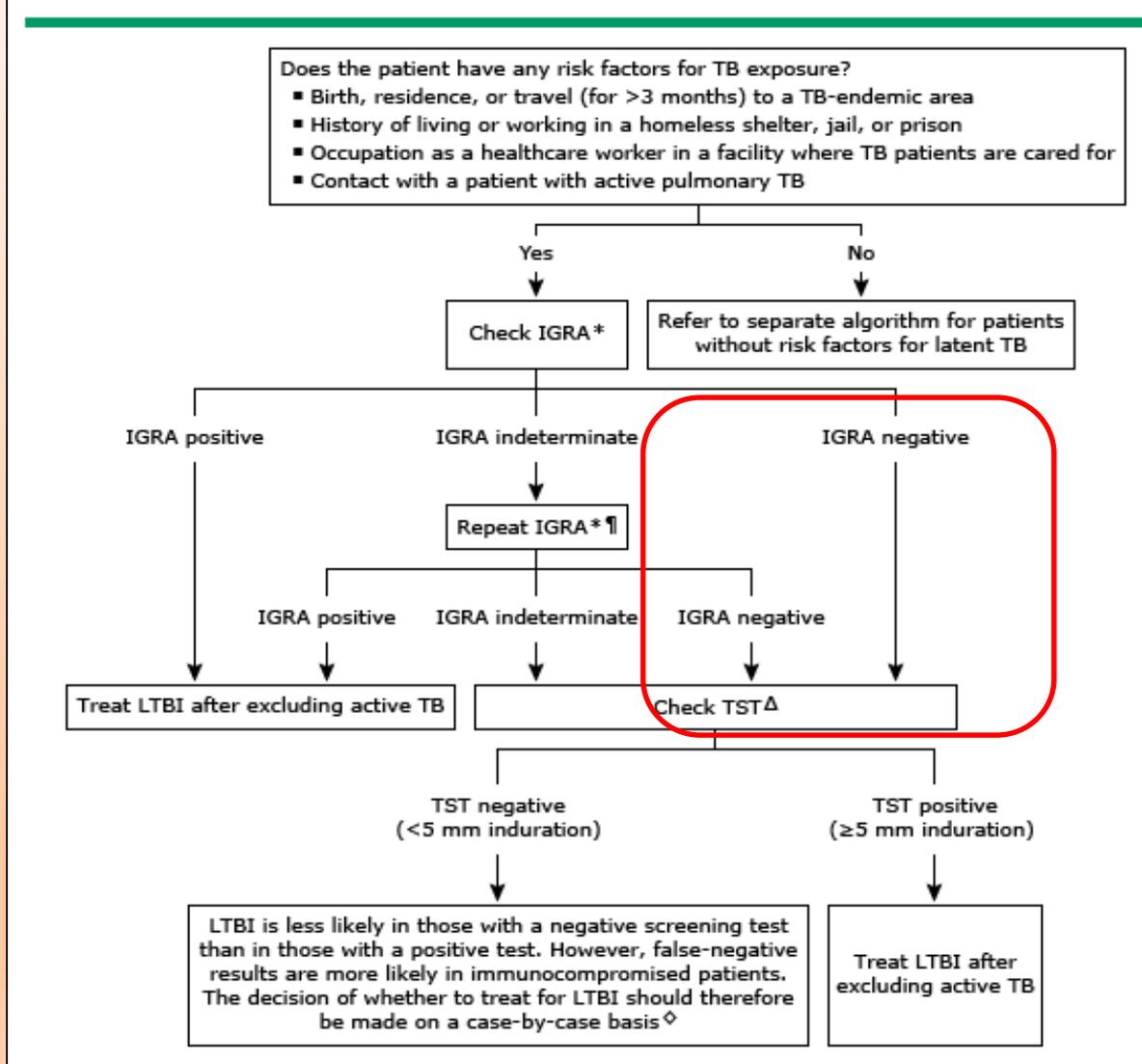
IGRA (INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAYS)

- Liberación de **interferón gamma** en sangre.
- Respuesta inmune celular mediada por **LT CD4 a *M. tuberculosis***.
- **EP** → ITL (BCG / Otras micobacterias).
 - QuantiFERON TB Glod in Tube (**QFT-GIT**)
Sangre + Ag liofilizados (16-24h, 37°C) → INF γ *in vitro* (ELISA)
 - **T-SPOT TB.**
Mononucleares + Acs monoclonales vs INF γ (16-20h, 37°C) → Péptidos (SPU, *spot-forming units*)
- **SN** > 95% ITL (T-SPOT TB > QFT-GIT → Inmunosupresores), < VIH.
- **Limitaciones:** Coste, resultados indeterminados, período ventana.

Menzies D. Use of interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. In: UpToDate. [Consultado 29 Marzo 2019]. Disponible en: [http//uptodate.com](http://uptodate.com)



Latent TB infection screening for patients preparing to receive a TNF-alpha inhibitor who have risk factors for latent TB



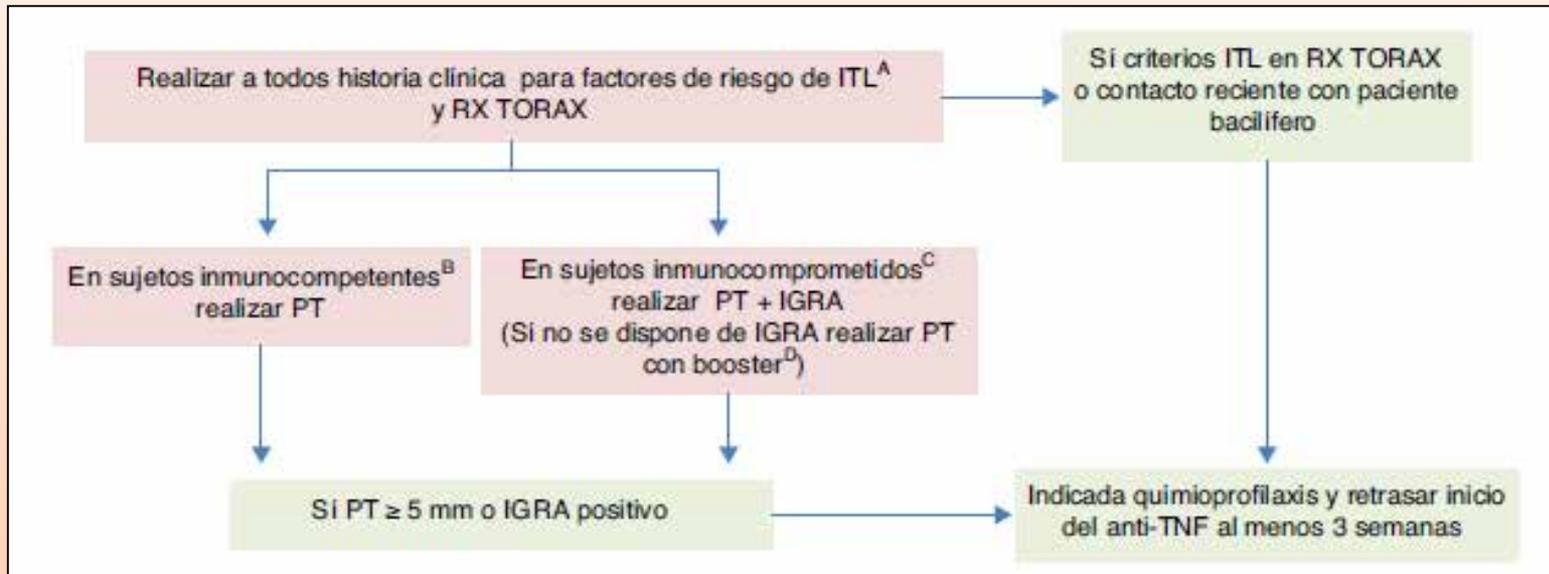
Risk factor	Estimated risk for TB relative to persons with no known risk factor
High risk	
Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)	110 to 170
Human immunodeficiency virus infection (HIV)	50 to 110
Transplantation (related to immune-suppressant therapy)	20 to 74
Silicosis	30
Chronic renal failure requiring hemodialysis	10 to 25
Carcinoma of head and neck	16.0
Recent tuberculosis (TB) infection (≤ 2 years)	15.0
Abnormal chest radiograph with apical fibronodular changes typical of healed TB (not granuloma)	6 to 19
Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors	1.7 to 9
Moderate risk	
Treatment with glucocorticoids	4.9
Diabetes mellitus (all types)	2 to 3.6
Young age when infected (≤ 4 years)	2.2 to 5
Slightly increased risk	
Underweight (< 85 percent of ideal body weight); for most individuals this is equivalent to body mass index (BMI) ≤ 20	2 to 3
Cigarette smoker (1 pack/day)	2 to 3
Chest radiograph with solitary granuloma	2
Low risk	
Infected person, no known risk factor, normal chest radiograph ("low-risk reactor")	1
Very low risk	
Positive booster (two-step test) with no other known risk factor and normal chest radiograph)	0.5



Nuevas recomendaciones sobre el cribado y tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Enferm inflam intest dia. 2015;14(3):109-119

Riestra, C. Taxonera, D. Carpio, A. López-San Román, J.P. Gisbert, E. Domènech



- ❑ Cribado → HC (FR), Rx tórax, PT >SN> IGRA.
 - * Anergia → PT + IGRA o Booster.
- ❑ Isoniazida 9 m:
 - * PT/IGRA + y lesiones Rx
 - * PT/IGRA - y TB no tratada / contacto bacilífero.
- ❑ Pruebas periódicas → contacto o área endémica.
- ❑ D° TB activa → suspender anti-TNF → iniciar antiTBC.

Incidence of Active Tuberculosis within One Year after Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment according to Latent Tuberculosis Infection Status in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jieun Kang, Dae Hyun Jeong, Minkyu Han, Suk-Kyun Yang, Jeong-Sik Byeon, Byong Duk Ye, Sang Hyoung Park, Sung Wook Hwang, Tae Sun Shim, Kyung-Wook Jo

J Korean Med Sci. 2018 Nov 19; 33(47): e292. Published online 2018 Oct 23. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e292

PMCID: PMC6236083

Table 1. Clinical characteristics of 740 patients with IBD treated with TNF inhibitor according to the LTBI status

Characteristics	Total (n = 740)	LTBI group (n = 84)	Non-LTBI group (n = 656)
-----------------	-----------------	---------------------	--------------------------

Table 2. Characteristics of 8 patients who developed active tuberculosis during TNF inhibitor treatment

No.	LTBI status	Age/sex	IBD	TNF inhibitor	Time to TB after start of TNF inhibitor, mon	Symptoms	Baseline CXR	Site of TB	TB diagnosis method	TB treatment outcome
1	LTBI group	46/M	UC	Adalimumab	8	None	Normal	Pulmonary	Clinical	Cure
2	Non-LTBI group	25/M	CD	Infliximab	1	Fever, chest pain	Normal	Disseminated	Culture	Cure
3	Non-LTBI group	53/M	UC	Infliximab	2	Weight loss, general weakness	RUL scar	Pulmonary	Culture	On treatment
4	Non-LTBI group	67/M	UC	Infliximab	2	None	Normal	Pulmonary	Culture	Cure
5	Non-LTBI group	59/M	CD	Infliximab	3	Cough, sputum, fever	Normal	Pulmonary	Culture	Cure
6	Non-LTBI group	37/M	CD	Adalimumab	5	Cough, dyspnea	Normal	Disseminated	Culture	Cure
7	Non-LTBI group	29/M	CD	Infliximab	6	Cough, fever	Normal	Disseminated	Culture	Cure
8	Non-LTBI group	35/F	CD	Infliximab	12	Cough, sputum, fever, chills	Normal	Disseminated	Culture	Cure

TNF – tumor necrosis factor, LTBI – latent tuberculosis infection, IBD – inflammatory bowel disease, TB – tuberculosis, CXR – chest radiography, UC – ulcerative colitis, CD – Crohn’s disease, RUL – right upper lobe.

Table 3. Observed numbers and SIR of IBD patients with active tuberculosis according to the LTBI status

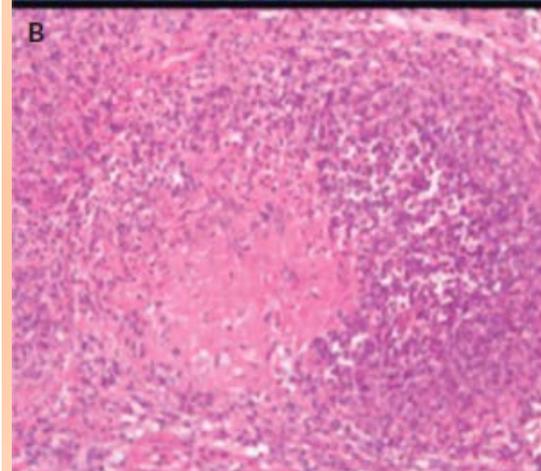
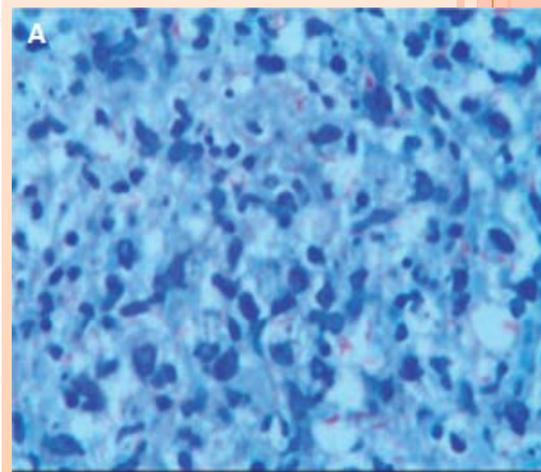
Groups	No.	Observed	Expected ^a	SIR	95% CI
All patients	740	8	0.57	14.0	7.0–28.0
LTBI group	84	1	0.07	14.0	2.0–99.0
Non-LTBI group	656	7	0.50	14.0	6.7–29.4

SIR – standardized incidence ratio, IBD – inflammatory bowel disease, LTBI – latent tuberculosis infection, CI – confidence interval.

^aTo estimate “expected tuberculosis,” the sex- and age-specific patient notification rates for all forms of tuberculosis in 2014 were extrapolated.



Variables	TBC intestinal	EC
<i>Endoscopia</i>		
<u>Úlceras aftoides y longitudinales</u>	+	+++
Mucosa "en empedrado"	+	+++
Válvula ileocecal incompetente	+++	+
<u>Estenosis y fistulas</u>	-	+++
Divertículos por tracción	++	-
Cicatrices y pseudopólipos	+	++
<i>Clínica</i>		
Diarrea	++	+++
Rectorragia	+	++
<u>Fiebre</u>	+++	+
<u>Enfermedad perianal</u>	-	++
Dolor abdominal	++	++
<i>Radiología</i>		
<u>Adenopatías mayores de 1 cm</u>	+	-
<u>Adenopatías de centro necrótico</u>	+	-
Ascitis y afectación peritoneal	+	-
Cambios en grasa mesentérica	-	++
<i>Histología</i>		
Granulomas de gran tamaño y confluentes	+++	-
Necrosis caseosa	++	-
Inflamación submucosa desproporcionada	+++	+
Ulceraciones lineales con conglomerados epitelioides de histiocitos	+++	+



Merino-Gallego E et al. Tuberculosis intestinal: importancia y dificultad del diagnóstico diferencial con enfermedad de Crohn. Rev Esp Enferm Dig. 2018;110(10):650-657

DIAGNÓSTICO

- **ENFERMEDAD DE CROHN**

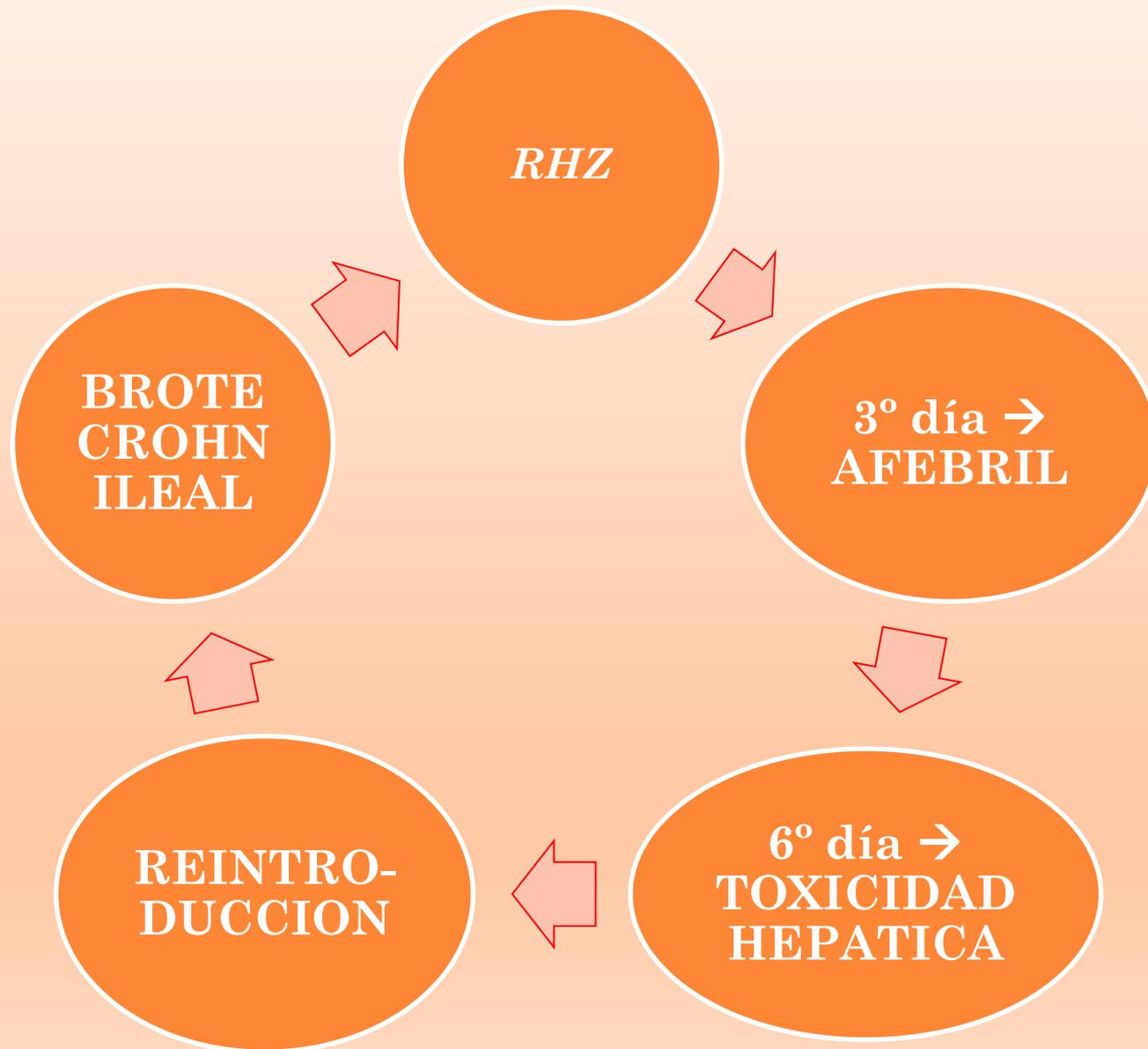
(Tratamiento antiTNF)

- **TUBERCULOSIS MILIAR**

(Pulmonar + adenopatías abdominales)



CASO CLÍNICO



Concise report

doi:10.1093/rheumatology/keu041

Safety of resuming tumour necrosis factor inhibitors in patients who developed tuberculosis as a complication of previous TNF inhibitors

You Jae Kim¹, Yong-Gil Kim¹, Tae Sun Shim², Bon San Koo¹, Seokchan Hong¹, Chang-Keun Lee¹ and Bin Yoo¹

TABLE 2 Clinical and demographic characteristics of six patients who resumed TNFi treatment

Age, years/sex	Underlying disease	Duration of TNFi, months	Method of TB diagnosis	TB type	Time to resume TNFi after TB treatment, months	Duration after resuming TNFi, months	TNFi before TB infection	TNFi after TB infection
57/M	AS	3	Culture	P	2	24	A	A
26/M	AS	20	Clinical	P	7	55	E	E
30/M	AS	36	Culture	E	2	44	I	A
25/M	AS	67	Culture	P	2	5	I	E
63/F	RA	5	Culture	E	27	37	A	A
71/F	RA	32	Clinical	P	0	19	A	A

TNFi: TNF inhibitor; TB: tuberculosis; P: pulmonary; E: extrapulmonary; E: etanercept; A: adalimumab; I: infliximab.

Conclusion. Our results suggest that resuming TNFi therapy in patients following adequate TB treatment is safe, even before completion of TB treatment.

CONCLUSIONES

- Realización de cribado de ITL en población de riesgo.
- Posibilidad de FN y FP incluso con Booster / IGRA o su combinación.
- Ausencia de evidencia para monitorizar ITL con cribados periódicos.
- Elevado riesgo de reactivación de TB con tratamiento anti TNF.
- Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y Tuberculosis.



20 aniversario Hospital "La Inmaculada"

