



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Caso clínico

Kala-azar en un paciente con artritis reumatoide tratada con metotrexato



Delia Reina^{a,*}, Dacia Cerdà^a, Elena Güell^b, Joaquín Martínez Montauti^b, Antonio Pineda^c y Hèctor Corominas^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Hematología, Hospital de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2016

Aceptado el 14 de julio de 2016

On-line el 11 de agosto de 2016

Palabras clave:

Kala-azar

Artritis reumatoide

Metotrexato

R E S U M E N

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tratados con fármacos modificadores del curso de la enfermedad están expuestos a desarrollar infecciones potencialmente graves como la leishmaniasis. *L. infantum* es endémica en el Mediterráneo, hecho que obliga ante un paciente con AR que presenta fiebre y pancitopenia, a descartar este proceso. Un diagnóstico de sospecha precoz, puede evitar un curso y pronóstico fatal.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient receiving methotrexate

A B S T R A C T

Patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with disease-modifying antirheumatic drugs are susceptible to severe infections such as leishmaniasis. As *L. infantum* is endemic in the Mediterranean region, it is necessary to rule this infectious process out in any RA patient presenting with fever and pancytopenia. An early diagnosis based on a high suspicion can prevent a fatal outcome.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Kala-azar

Rheumatoid arthritis

Methotrexate

Introducción

Las infecciones forman parte del espectro de posibles comorbilidades asociadas a la artritis reumatoide (AR) *per se*, así como las debidas al uso de su tratamiento convencional. Su elevada incidencia ha sido descrita tanto con los glucocorticoides e inmunosupresores, como con el uso de terapias biológicas (TB). Entre los tratamientos, el fármaco más usado en primera línea es el metotrexato (MTX), que permite un mejor control de la enfermedad, aunque no está exento de efectos adversos graves como la toxicidad hematológica, y que pueden aparecer hasta en un 15% de los pacientes con AR¹.

Hasta el día de hoy, el espectro de infecciones oportunistas descritas es muy amplio y va desde primo-infecciones por *Nocardia* o *Pneumocystis carinii*, infecciones por hongos como *Cándida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* o *Histoplasma* e infecciones virales, principalmente por herpes zóster. Sorprendentemente, aunque están descritos, son escasos los casos de infección por *Leishmania*²⁻⁴. Dada la baja incidencia en nuestra área de leishmaniasis visceral (LV), no existe una recomendación de cribado antes de iniciar una TB, y solo se recomienda un control serológico periódico a estos pacientes si viven en zonas con elevada incidencia^{5,6}.

Caso clínico

Mujer de 64 años, con antecedente de artroplastia de cadera bilateral, diagnosticada de AR en el año 2002 a raíz de poliartrosis simétrica, erosiva, y seropositiva (FR+, ACPA+). De manera

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: deliareinasanz@gmail.com (D. Reina).

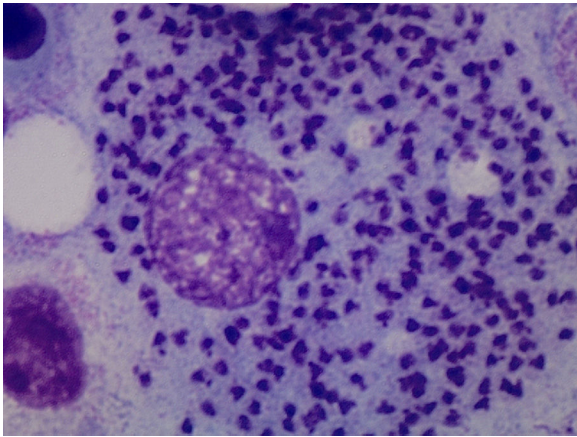


Figura 1. Células mononucleadas fagocitarias (macrófagos) que contiene abundantes inclusiones de formas parasitarias compatibles con leishmaniasis.

progresiva se vió afectada por una artritis asimétrica, y aditiva de grandes y pequeñas articulaciones. Recibió como tratamiento de fondo del curso de su enfermedad MTX 15 mg/semana (vo), ácido fólico 5 mg/semana, indometacina 25 mg/8 h y dosis bajas de prednisona. No presentaba antecedentes epidemiológicos de interés. En 2012, la paciente comienza con un cuadro de astenia importante y episodios de picos febriles, que en el momento de la evaluación actual llevaba ya 2 meses de evolución y se acompañaba de pancitopenia (leucocitos: 3.200 [linfocitos: 1.100], Hb: 9 g/l, plaquetas: 91.000) observada en una analítica de rutina. Se decide ingreso para estudio. En la exploración física destaca una palidez cutáneo-mucosa, ausencia de adenopatías, y la exploración por aparatos fue anodina. Se suspendió el tratamiento con MTX ante la sospecha de posible toxicidad hematológica. Se realizó una ecografía abdominal y una TC toracoabdominal, que demostró una esplenomegalia. Se realizaron determinaciones serológicas de HIV, VHB y VHC que fueron negativas, y un aspirado de médula ósea (AMO), que confirmó preservación de celularidad medular, y afectación difusa intra y extracelular por leishmaniasis (fig. 1). Una vez establecido el diagnóstico de LV se inició tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis de 3 mg/kg hasta recibir 10 dosis. A las 10 semanas, la paciente quedó afebril y de forma paulatina el hemograma fue mejorando hasta la normalización. En la actualidad, la paciente sigue asintomática con hidroxicloroquina, y presenta un buen control clínico de la AR.

Discusión

Los pacientes con AR pueden presentar un amplio espectro de comorbilidades extra-articulares asociadas: entre estas, las alteraciones hematológicas y las infecciones representan un porcentaje elevado, motivo por el cual el diagnóstico diferencial es muy amplio. Durante las visitas de monitorización y seguimiento de los pacientes con AR se realiza un seguimiento del perfil analítico: hematológico y bioquímico, acorde con las guías de práctica clínica recomendadas⁷. Ante la presencia de una citopenia aislada o de una pancitopenia, se deben estudiar las complicaciones de la propia enfermedad, la toxicidad farmacológica asociada, las infecciones nosocomiales y se debe descartar, también, un proceso hematológico.

La leishmaniasis se entiende como un conjunto de síndromes causados por la infección del protozoo del género *Leishmania* muy extendidos en zonas tropicales, mientras que *L. infantum* es endémica en el Mediterráneo. Pueden presentar 3 perfiles clínicos: la forma cutánea, la forma mucosa y la forma visceral. Esta última

puede ser mortal en ausencia de tratamiento. Se transmiten por la picadura de un mosquito flebotomo. Dependiendo de la especie de *Leishmania*, del género del mosquito transmisor y de la localización geográfica, los reservorios principales son perros, roedores o personas. La LV puede presentarse de forma silente o, por el contrario, de forma florida (Kala-azar) con una péntada característica: fiebre prolongada, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia. Durante su curso, la enfermedad subclínica se puede volver sintomática en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores como glucocorticoides, MTX o TB. El diagnóstico de leishmaniasis se puede realizar de 3 maneras: clínica, parasitaria e inmunológica. Se considera recomendable confirmar el diagnóstico parasitológico, visualizando el protozoo en los tejidos o en frotis. El AMO, en caso de duda diagnóstica, proporciona resultados satisfactorios. El diagnóstico diferencial del cuadro florido de LV, se debe hacer con procesos malignos hematológicos, linfáticos y con procesos infecciosos como el paludismo. Actualmente, el tratamiento de elección de la LV en países desarrollados es la anfotericina B liposómica.

Al revisar la literatura llama la atención que hay menos casos descritos de pacientes con AR en tratamiento con MTX que pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF que desarrollan infección por *Leishmania*. Se desconoce el por qué. Tampoco parece existir en estos pacientes un factor común predisponente a la infección. El MTX disminuye la respuesta inmune celular, inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y la proliferación de linfocitos T y se ha relacionado con el desarrollo de infecciones por gérmenes oportunistas, entre los que se encuentra la *Leishmania*.

Los pacientes con AR en tratamiento con MTX tienen mayor predisposición a desarrollar LV que la población general, seguramente debido a las alteraciones inmunológicas relacionadas con su enfermedad de base y con el tratamiento que reciben.

El TNF es una citocina implicada en la respuesta inmunomediada ante una infección, especialmente contra patógenos intracelulares. Los anti-TNF son cada vez más utilizados en la AR y su uso se ve claramente relacionado con un aumento del número de infecciones oportunistas en estos pacientes.

El diagnóstico de LV debe de ser considerado entre los pacientes con sospecha de infección que presentan enfermedad reumática inflamatoria y reciben MTX que además residen en áreas donde la *Leishmania* es endémica.

La importancia de un diagnóstico precoz, realizado durante las visitas de seguimiento de la enfermedad de base permitió establecer el diagnóstico de LV en este caso. Iniciar un tratamiento específico de forma temprana es fundamental para mejorar el pronóstico de una enfermedad potencialmente grave. A este hecho se le añade que, aunque infrecuente, no debemos olvidar que la leishmaniasis es endémica en el Mediterráneo.

Conclusión

El manejo actual de los pacientes con AR es muy satisfactorio⁸. La mejora en la monitorización, y la aparición de nuevas dianas terapéuticas, ofrece tasas de supervivencia más elevadas. El pronóstico es asimismo más favorable, pero estas mismas terapias que inducen en ocasiones, la remisión, conllevan algunos riesgos añadidos^{9,10}.

El presente trabajo describe un proceso infeccioso sobreañadido a la propia AR, en parte debido a la susceptibilidad de la enfermedad inflamatoria crónica, junto con el riesgo añadido que confieren las terapias inmunosupresoras como el MTX. Debemos recoger la comorbilidad de la AR, haciendo énfasis en los procesos infecciosos por gérmenes clásicos, sin obviar las infecciones por gérmenes oportunistas más infrecuentes como la *Leishmania*.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;35 Suppl 12:S1985.
2. Karagiannidis GS, Mantzourani M, Meletis J, Anastasopoulou AN, Vaiopoulos GAJ. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *J Clin Rheumatol*. 2012;18:59.
3. Venizelos I, Tatsiou Z, Papatomas TG, Orazi A. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis*. 2009;13:169–72.
4. Català A, Roé E, Dalmau J, Pomar V, Muñoz C, Yelamos O, et al. Antitumor necrosis factor-induced visceral and cutaneous leishmaniasis: Case report and review of the literature. *Dermatology*. 2015;230:204–7.
5. Pizzorni C, Secchi ME, Cutolo M. Leishmaniasis in rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2007;59:235–9.
6. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in RA. *Best Pract Res in Clin Rheumatol*. 2007;21:885–906.
7. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España (Diciembre 2011). [consultado 2 May 2016]. Disponible en: <http://www.ser.es>.
8. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1–26.
9. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98.
10. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biological agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. *BMJ*. 2015;17:351–658.