

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico a primera vista

Inflamación crónica del dorso de la nariz en paciente con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab

Persistent inflammation of the nasal dorsum in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab

José Miguel García-Castro^{a,*}, Rosario Javier-Martínez^a, Rafael Cáliz-Cáliz^b y Antonio García-Sánchez^b

^a Sección de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Sección de Reumatología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Caso clínico

Mujer de 66 años de edad con artritis reumatoide de 7 años de evolución en tratamiento, desde el diagnóstico, con prednisona (2,5 mg diarios), metotrexato subcutáneo (15 mg semanales) y ácido fólico (10 mg semanales), a los que se había añadido infliximab (3 mg/kg intravenosos cada 6 semanas, 17 dosis administradas) por respuesta inadecuada. Consulta por presentar un cuadro, de 7 meses de evolución, consistente en inflamación cutánea progresiva en el dorso del ala nasal izquierda, a la que se asocia dolor local intenso, obstrucción del orificio nasal y epistaxis intermitente, sin referir fiebre ni síntomas sistémicos. En la exploración destacaba tumefacción e induración dolorosa del ala nasal y surco nasogeniano izquierdos, con eritema, aumento de temperatura local y rinorrea anterior purulenta teñida de restos hemáticos sin otras anomalías en el examen físico general (figs. 1 y 2). La analítica no mostró alteraciones, con proteína C reactiva de 1,5 mg/dl y en una TC craneofacial se identificó una tumoración sólida (17 x 30 mm), de contornos irregulares y aspecto infiltrante, originada en ala nasal izquierda y que se realizaba de forma homogénea tras la administración de contraste (fig. 3).

Evolución

Ante la progresión de la lesión se realizaron biopsias locales seriadas. El estudio anatomopatológico inicial reveló la presencia de un tejido fibroso con algunas áreas de necrosis y con un infiltrado inflamatorio granulomatoso inespecífico de predominio linfoplasmocitario. La revisión de las muestras utilizando la tinción de Giemsa puso de manifiesto la presencia de elementos intracelulares redondeados compatibles con amastigotes de *Leishmania* (fig. 4). El cultivo posterior en medio NNN (Novy, Nicolle, McNeal) mostró crecimiento de *Leishmania* spp. y las técnicas de secuenciación genómica (PCR-ELISA) identificaron *Leishmania infantum*



Figura 1. Tumefacción y eritema del ala nasal izquierda.

(zimodema MON-183). Se estableció así el diagnóstico definitivo de leishmaniasis mucocutánea. Los inmunosupresores fueron retirados y se inició tratamiento con anfotericina B liposomal en dosis de 4 mg/kg/día, que fue necesario suspender por la aparición de una crisis hipertensiva durante la perfusión intravenosa y sustituir por antimonio de meglumina intravenoso (Glucantime®), en dosis de 20 mg/kg/día de antimonio pentavalente, durante 28 días. La tolerancia y respuesta al tratamiento fueron adecuadas con resolución progresiva y completa de la lesión y mejoría de los síntomas, sin presentar recidivas en el seguimiento posterior. En la actualidad el tratamiento antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF α) se ha reiniciado, 3 meses después, sustituyendo infliximab por etanercept (25 mg subcutáneos, dos veces a la semana) ante el mal control del proceso articular.

Comentario

Las leishmaniasis son un conjunto heterogéneo de enfermedades, producidas por distintas especies de un protozoo intracelular

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garciacastro82@hotmail.com (J.M. García-Castro).



Figura 2. Tumefacción y eritema en surco nasogeniano y región malar.



Figura 3. TC craneofacial con tumoración en ala nasal izquierda.

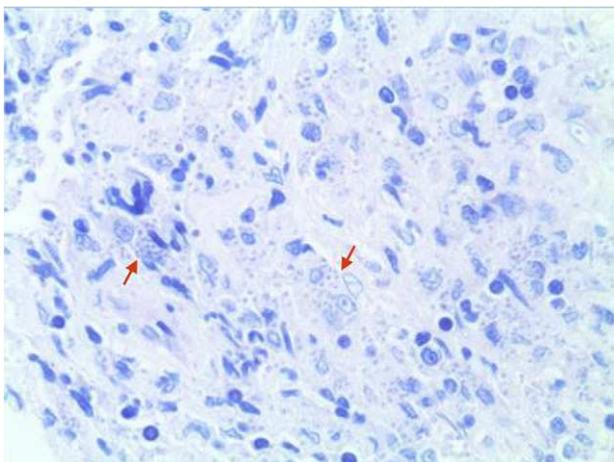


Figura 4. Amastigotes intracelulares (tinción de Giemsa).

estricto perteneciente a la familia *Leishmania*, que parasita las células del sistema mononuclear fagocítico. Son zoonosis transmitidas por mosquitos flebótomos y su reservorio natural está constituido por mamíferos, especialmente cánidos y roedores. La enfermedad es endémica en áreas focales de casi 90 países y se calcula una incidencia global de 2 millones de nuevos casos anuales. Existen 3 formas clínicas básicas, cutánea, mucocutánea y visceral, dependientes de la especie implicada y del tipo de respuesta inmunitaria establecida. Aunque puede afectar a la población general, la leishmaniasis ha destacado en los últimos años como infección oportunista en enfermos neoplásicos, trasplantados o con sida. En este sentido, se han publicado varios casos de leishmaniasis visceral y cutánea en pacientes con artropatías inflamatorias tratados con inmunosupresores, especialmente con fármacos anti-TNF α (infliximab¹⁻⁵, etanercept⁶ y adalimumab⁷⁻⁹), aunque también con metotrexato y corticoides. En modelos animales se ha demostrado el papel crucial del TNF α , una citocina proinflamatoria, en la protección frente a diversos organismos intracelulares, en particular a través de la activación de los macrófagos y la formación de granulomas, lo que explicaría la vulnerabilidad de los pacientes que reciben estas terapias biológicas a sufrir la reactivación de enfermedades granulomatosas e infecciones oportunistas como tuberculosis, aspergilosis, toxoplasmosis, criptococosis, listeriosis o leishmaniasis^{3,5,7,9}.

En la literatura especializada solo se han comunicado 3 casos de leishmaniasis cutánea^{2,4,9}, y ninguno de leishmaniasis mucocutánea, en pacientes previamente tratados con fármacos anti-TNF α . Esta presentación oportunista ocurre por reactivación de una infección latente, previamente inadvertida o por primoinfección durante el tratamiento y el agente causal más frecuente en nuestro medio es *L. infantum*. Las lesiones suelen aparecer en áreas expuestas y se inician como pequeñas pápulas induradas, eritemato-violáceas, que posteriormente dan paso al desarrollo de una ulceración indolora de bordes sobreelevados y costra central con frecuentes linfadenopatías locales. La tendencia natural, aun en ausencia de tratamiento, es la curación espontánea, dando lugar a una cicatriz atrófica, aunque el 15% de los casos evolucionan a leishmaniasis mucocutánea, destacando la progresión nasal donde puede producir destrucción de cartílagos nasales y paladar blando con mutilaciones extensas.

Nuestro caso refuerza la importancia de vigilar estrechamente a los pacientes tratados con anti-TNF α en áreas endémicas, para detectar precozmente manifestaciones de leishmaniasis cutánea o sistémica, que además suelen tener un comportamiento atípico y agresivo en estos pacientes³⁻⁵. También en estas áreas podría ser útil identificar, de forma previa al tratamiento, a los individuos con mayor riesgo, realizando estudios serológicos⁷ e investigando el antecedente de una posible infección previa por leishmania^{5,9}. Por otra parte, la mayoría de los autores recomiendan reiniciar el tratamiento biológico tras la curación de la infección intercurrente, siendo más seguro etanercept que los anticuerpos monoclonales¹⁰.

Bibliografía

- Romani-Costa V, Sánchez C, Moyá F, Estany C. Visceral leishmaniasis related to infliximab administration. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:310.
- Mueller M, Fleischmann E, Grunke M, Schewe S, Bogner J, Löscher T. Case report: relapsing cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:52–4.
- Kritikos K, Haritatos E, Tsigkos S, Gounari P, Skrapari I, Gounaris T, et al. An atypical presentation of visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:38–9.
- Hakimi S, Rivière S, Del Giudice P, Dereure J, Le Quellec A. Localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in a patient treated with infliximab. *Dermatology.* 2010;220:63–5.
- De Leonardis F, Govoni M, Lo Monaco A, Trotta F. Visceral leishmaniasis and anti-TNF- α therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:503–6.

6. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1344–5.
7. Moreno D, Martínez P, Berbegal J, Femenia M. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab: a case description and literature review. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:256–62.
8. Bassetti M, Pizzorni C, Gradoni L, Del Bono V, Cutolo M, Viscoli C. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1446–8.
9. Baltà-Cruz S, Alsina-Gibert M, Mozos-Rocafort A, Cervera C, Colomo-Saperas L, Del Rio A, et al. Pseudolymphomatoid cutaneous leishmaniasis in a patient treated with adalimumab for rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89:432–3.
10. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2001;70:616–23.