

Leishmaniasis visceral en una paciente con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab: descripción del caso y revisión de la literatura médica

Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab: A case description and literature review

Sr. Editor:

El número de pacientes que reciben tratamientos biológicos ha aumentado sustancialmente desde su introducción en el año 1999, sobre todo con fármacos dirigidos frente al TNF α . En experimentos con animales, se ha demostrado el papel crítico del TNF α en el control y la protección frente a diversos organismos intracelulares (micobacterias, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, etc.). Las defensas del huésped no son capaces de eliminar directamente estos microorganismos, sino que los confinan o destruyen a través de granulomas, que requieren del TNF α para su formación y mantenimiento. Sin embargo, aunque el riesgo de enfermedades infecciosas es mayor en estos pacientes¹, apenas se han descrito casos de leishmaniasis visceral (LV). Se presenta el segundo caso conocido de LV en una paciente con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con adalimumab.

Mujer de 72 años, nacida y residente en Inglaterra hasta su jubilación en la comarca de la Marina Alta (Alicante), que ingresa por un síndrome constitucional de 2 meses de evolución, con náuseas, pérdida de 10 kg de peso y fiebre intermitente. Estaba diagnosticada de AR desde hacía 15 años. Fumaba alrededor de 10 cigarrillos/día y convivía con perros y gatos. Había permanecido estable con dosis bajas de prednisona (5-10 mg/día v.o.) y naproxeno (1.000 mg/día v.o.) hasta el año 2003, momento en el que se añadió metotrexato (MTX) (15 mg/semana v.o.) y ácido fólico (5 mg/semana v.o.) por empeoramiento articular. El beneficio clínico inicial se mantuvo durante 3 años, al cabo de los cuales se detectaron alteraciones hematológicas: hemoglobina (Hb) de 12,5 g/dl; VCM de 102 fl; leucocitos totales de $2,69 \times 10^9/l$ (neutrófilos $1,77 \times 10^9/l$; linfocitos $0,34 \times 10^9/l$); plaquetas $119 \times 10^9/l$, y velocidad de sedimentación globular (VSG) de 8 mm/1 h. Proteinograma normal. Se redujo la dosis de MTX a 10 mg/semana v.o., con normalización del hemograma y empeoramiento significativo de la enfermedad articular al cabo de 6 meses, por lo que se introdujo adalimumab (40 mg s.c. cada 2 semanas) tras detección sistemática de tuberculosis latente. Después de un año de tratamiento y una excelente evolución clínica, la paciente desarrolló el síndrome constitucional. En la exploración física sólo destacaba la delgadez, sin llegar a apreciarse adenopatías o visceromegalias. La analítica practicada mostraba Hb de 12,5 g/dl; VCM de 86 fl; leucocitos totales $2,1 \times 10^9/l$ (neutrófilos $1,2 \times 10^9/l$, linfocitos $0,5 \times 10^9/l$); plaquetas $120 \times 10^9/l$; VSG de 59 mm/1h; proteína C reactiva (PCR) de 0,5 mg/l, e hipergammaglobulinemia policlonal. La bioquímica hepática era normal y el frotis sanguíneo sólo confirmó los hallazgos previos. Los hemocultivos y la serología VIH fueron negativos. La ecografía abdominal mostraba una discreta dilatación de la vena porta y una esplenomegalia leve, no cuantificada. Se realizó una gastroscopia con biopsia duodenal, que únicamente mostraba signos de gastritis alcalina por reflujo biliar. El estudio de médula ósea demostró la presencia de abundantes *Leishmanias*, también presentes en la biopsia duodenal. Se indicó tratamiento con anfotericina B liposomal (3 mg/kg i.v. durante 5 días y dosis adicionales el día 14 y 21), con buena respuesta clínica y hematológica. Además, se suspendieron el adalimumab y el MTX, y se mantuvieron la prednisona (5 mg/día v.o.) y el naproxeno (1.000 mg/día v.o.). A las 6 semanas del alta, se reintrodujo el MTX (7,5 mg/semana v.o.) por un leve empeoramiento articular, y se logró la mejoría clínica. Seis meses después, la paciente continúa asintomática, con un hemograma normal.

Hasta la fecha, se han descrito 5 pacientes tratados con anti-TNF α (infliximab²⁻⁴, etanercept⁵ y adalimumab⁶) que habían desarrollado LV durante el tratamiento (Medline, Índice Médico Español). Todos ellos tenían una enfermedad reumatológica (AR^{3,5,6} o artritis psoriásica^{2,4}) y vivían en regiones hipoendémicas de la cuenca mediterránea (España², Francia³, Italia⁶ y Grecia^{4,5}). El primer caso fue publicado en España en el año 2004². El último estudio epidemiológico realizado en nuestro país (1999-2003)⁷ reflejó una incidencia global de LV de 0,4 casos por 100.000 habitantes/año, una tasa ligeramente superior a la observada en estudios anteriores (0,2-0,3)^{7,8}. La mayoría se habían diagnosticado en pacientes coinfectados por el VIH. A la vista de estos datos, de los pacientes publicados y del uso cada vez más extendido de los fármacos anti-TNF α , es previsible un discreto aumento del número de casos de LV o de otras enfermedades infecciosas oportunistas, algo similar, aunque a menor escala, al aumento detectado tras la aparición del VIH. Hay que tener en cuenta, además, que la leishmaniasis puede ser consecuencia de una parasitosis importada de países claramente endémicos, como la India (más del 60% de los casos mundiales), Brasil, Bangladesh o Sudán. Las manifestaciones clínicas de los pacientes tratados con anti-TNF α son similares a las formas clásicas, aunque es posible que la esplenomegalia sea menor⁶ o que las formas gastrointestinales sean más prominentes si hay una infestación masiva de la mucosa digestiva⁸. Un inicio con alteraciones hematológicas podría retrasar el diagnóstico, ya que la primera sospecha etiológica suele ser la toxicidad farmacológica, mucho más frecuente que la LV. En el caso presentado, la enfermedad debió desarrollarse por una reactivación de una parasitosis previa o por una primoinfección proveniente de los principales reservorios en nuestro medio, los perros. Sin embargo, todavía no es posible establecer consejos preventivos en nuestro entorno más allá de continuar o incrementar los cuidados veterinarios de los reservorios animales. En espera de estudios que lo confirmen, quizás sería útil realizar un *screening* serológico a todos los pacientes provenientes de zonas de alto riesgo de exposición a *Leishmanias* que vayan a recibir tratamientos biológicos con anti-TNF α . Una vez suspendidos estos fármacos, la respuesta al tratamiento debería ser teóricamente buena con el tratamiento antibiótico disponible y el riesgo de recaída precoz debería ser bajo. Desgraciadamente, las posibilidades de que la AR rebrote y sea difícil de controlar son altas, ya que en estos pacientes suelen estar agotadas otras modalidades terapéuticas inmunológicamente menos intensivas. Por último, es preciso destacar que la reintroducción de estos tratamientos menos inmunodepresores no garantiza que la leishmaniasis no se reactive, ya que se han descrito casos de LV en pacientes con AR tratados con corticoides a dosis bajas y MTX^{9,10} o sólo con MTX¹⁰. Por tanto, estos pacientes requerirían un seguimiento más estrecho durante el cual, por analogía con el VIH, podrían ser necesarias nuevas dosis de anfotericina B liposomal, terapéuticas o profilácticas.

Bibliografía

- Solomon DH, Lunt M, Schneeweiss S. The risk of infection associated with tumor necrosis factor alpha antagonists: Making sense of epidemiologic evidence. *Arthritis Rheum*. 2008;58:919-28.
- Romaní-Costa V, Sánchez C, Moyá F, Estany C. Visceral leishmaniasis related to infliximab administration. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:310.
- Fabre S, Gilbert C, Lechiche C, Dereure J, Jorgensen C, Sany J. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:891-2.
- Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: Reactivation of a latent infection?. *Clin Rheumatol*. 2008;27:541-2.
- 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.

6. 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.
7. Valcarcel Y, Bastero R, Anegón M, Gonzalez S, Gil A. The epidemiology of hospital admissions due to leishmaniasis in Spain (1999–2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:278–81.
8. Pasquau F, Ena J, Sánchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: Determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:411–8.
9. Baixauli Rubio A, Rodríguez Gorriñ E, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, García Vicente S. Rare opportunistic disease in a patient treated with immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis. *An Med Interna.* 2003;20:276–7.
10. Venizelos I, Tatsiou Z, Papathomas TG, Orazi A. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis.* 2008.

Diego Moreno *, Pedro Martínez, Juan Berbegal y Miguel Femenia

Servicio de Medicina Interna, Hospital Marina Alta, Denia, Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dimorram@hotmail.com (D. Moreno).

doi:10.1016/j.eimc.2009.03.017