

## Leishmaniasis visceral en dos pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato

### Visceral leishmaniasis in two patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis

Sr. Editor:

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria que se caracteriza por una afectación poliarticular destructiva. En su tratamiento se utilizan fármacos dirigidos a disminuir la respuesta inmune celular como metotrexato y leflunomida. Metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y la proliferación de linfocitos T, produce supresión de la médula ósea y rara vez aplasia medular. Se ha relacionado con el desarrollo de infecciones por diversos gérmenes oportunistas, entre ellos *Leishmania*. Leflunomida es un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa que bloquea la proliferación de los linfocitos T activados, frenando así la destrucción articular característica de la AR, sin producir citopenias significativas. Aunque se ha relacionado con mayor incidencia de neumonías que precisan ingreso hospitalario, no se ha asociado hasta el momento a infecciones por *Leishmania*<sup>1</sup>. Presentamos dos pacientes con AR de larga evolución en tratamiento con metotrexato que fueron diagnosticados de leishmaniasis visceral (LV).

Caso 1. Varón de 67 años con AR de 5 años de evolución en tratamiento con metotrexato 15 mg semanales. Ingresó por síndrome constitucional y fiebre de 1 mes de evolución, con esplenomegalia en ecografía abdominal. Analíticamente presentaba pancitopenia (hemoglobina 10,3 g/dl, 1.400 leucocitos/mcl, 76.000 plaquetas/mcl) y serología positiva para *Leishmania*. Se realizaron aspirado y biopsia de médula ósea objetivando la presencia masiva de formas intra y extracelulares de *Leishmania*, así como hipoplasia de la serie mieloide y mielofibrosis (fig. 1). Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal (4 mg/kg/día) con buena respuesta. Caso 2. Varón de 51 años con AR de 16 años de evolución en tratamiento con metrotexate 10 mg semanales y leflunomida 10 mg diarios. Igualmente presentaba fiebre y síndrome constitucional de 1 mes de evolución junto con hepatoesplenomegalia. En la analítica destacaban pancitopenia (hemoglobina 10,4 g/dl, 1.800 leucocitos/mcl y 39.000 plaquetas/mcl), coagulopatía (actividad de protrombina 31,6%, TTPa 68,6 segundos, dímero D > 5.000 ng/ml y fibrinógeno 0,6 g/l) y serología positiva para *Leishmania*. El estudio de médula ósea no evidenció la presencia de *Leishmania*, pero sí signos de hemofagocitosis. Dada la alta sospecha de LV se realizó una determinación mediante reacción en

cadena de la polimerasa (PCR) en el aspirado de médula ósea, que resultó positiva. Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y bolos de metilprednisolona con evolución favorable.

La defensa de nuestro organismo frente a *Leishmania* está mediada por la respuesta inmune celular que llevan a cabo los linfocitos T. En la AR se produce una disfunción de dicha respuesta que es inhibida por metotrexato y leflunomida, lo cual puede explicar que nuestros pacientes tuvieran una especial susceptibilidad a la infección por el parásito<sup>2</sup>. En el caso 1, metotrexato provocó además hipoplasia medular, que contribuyó a la pancitopenia y al estado de inmunosupresión. El síndrome hemofagocítico (SHF) del caso 2 fue consecuencia de la infección y dificultó el diagnóstico, ya que justificaba por sí solo el cuadro clínico y se relaciona con falsos negativos en la búsqueda de *Leishmania* por microscopía. Se han descrito varios casos de LV en pacientes con AR en tratamiento con metotrexato en combinación con otros inmunosupresores<sup>3–7</sup>. En la literatura revisada solo hemos encontrado 2 casos de LV en pacientes tratados únicamente con metotrexato, y ninguno en asociación con leflunomida<sup>8,9</sup>. Existe un caso en España de SHF secundario a LV en un paciente con AR en tratamiento con metrotexato, ciclosporina A y deflazacort<sup>3</sup>.

En los últimos 2 años se han diagnosticado en nuestro servicio tres casos de LV en pacientes con AR, y dos de ellos son los que presentamos. Por nuestra observación clínica y por lo revisado en la literatura, concluimos que los pacientes con AR en tratamiento con metotrexato, asociado o no a leflunomida, pueden tener mayor predisposición al desarrollo de LV que la población general, debido a las alteraciones inmunológicas relacionadas con su enfermedad de base y su tratamiento. Por ello, creemos que esta infección ha de sospecharse en pacientes con AR que presenten fiebre y pancitopenia, sobre todo en un área endémica como la nuestra. Si el estudio inicial de médula ósea es negativo y la sospecha es elevada, la realización de PCR puede ser diagnóstica.

## Bibliografía

- Caporali R, Caprioli M, Bobbio-Pallavinci F, Montecucco C. DMARDs and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2008;8:139–43.
- Winthrop KL. Serious infections with antirheumatic therapy: are biologicals worse? *Ann Rheum Dis*. 2006;65:54–7.
- Horcada ML, Armas C, Asín J, Urruticoechea J. Síndrome hematofagocítico y kala-azar en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato y ciclosporina. *Rev Esp Reumatol*. 2003;30:27–30.
- Xynos ID, Tektonidou MG, Pikazis D, Sipsas NV. Leishmaniasis, autoimmune rheumatic disease, and anti tumor necrosis factor therapy, Europe. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:956–9.
- Baixauli Rubio A, Rodríguez Górriz E, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, García Vicente S. Enfermedad oportunista poco frecuente en enfermo con tratamiento inmunosupresor por artritis reumatoide. *An Med Interna*. 2003;20:276–7.
- Moreno D, Martínez P, Berbegal J, Femenia M. Leishmaniasis visceral en una paciente con artritis reumatoide en tratamiento con adalimumab: descripción del caso y revisión de la literatura médica. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2010 Apr;28:261–2.
- Pizzorni C, Secchi ME, Cutolo M. Leishmaniosi nell'artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2007;59:235–9.
- Venizelos I, Tatsiou Z, Thomas G, Papathomas, Orazi A. Visceral leishmaniasis in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate. *Int J Infect Dis*. 2009;13:169–72.
- Harms G, Schönen G, Feldmeier H. Leishmaniasis in Germany. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:872–5.

Beatriz García Olid \*, Emilio Guirao Arrabal,  
Juan Francisco Alcalá Díaz  
y Rafael Ángel Fernández de la Puebla

Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.garcia1982@hotmail.com  
(B. García Olid).

doi:10.1016/j.eimc.2011.08.006

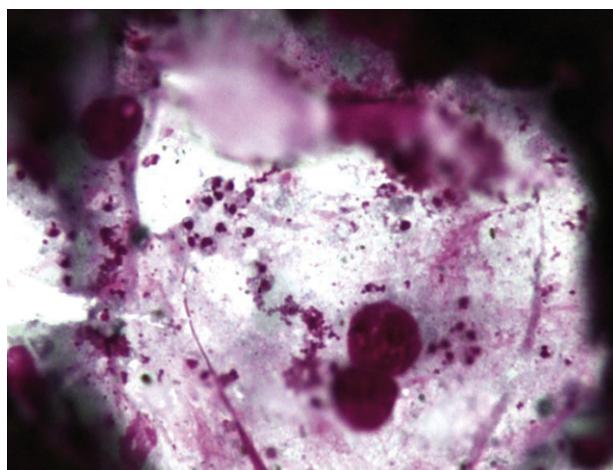


Figura 1. Parásitos de *Leishmania* intra y extracelulares.