

Síndrome hematofagocítico y kala-azar en un paciente con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexato y ciclosporina

M.L. Horcada, C. Armas, J. Asín y A. Urruticoechea

Servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Presentamos un caso de artritis reumatoide complicada con pancitopenia y leishmaniasis visceral ocurrido en España. A propósito del mismo realizamos una revisión de la bibliografía sobre infecciones oportunistas en la artritis reumatoide. La leishmaniasis es un grupo de enfermedades causadas por el protozoo *Leishmania*, endémica en la cuenca mediterránea y de carácter oportunita y emergente en pacientes inmunodeprimidos. El uso de bajas dosis de metotrexato y ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoide induce una modificación en los patrones de defensa natural ante parásitos intracelulares e incrementa, por tanto, el riesgo de aparición de leishmaniasis visceral (kala-azar), en zonas endémicas.

Palabras clave: Kala-azar. Artritis reumatoide. Metotrexato. Ciclosporina.

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria endémica en nuestro medio, de carácter emergente y oportunita en relación con la infección por el VIH y la inmunosupresión iatrogénica.

La utilización de metotrexato y ciclosporina de forma combinada en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) da lugar a la modificación de los patrones de defensa natural ante parásitos intracelulares, lo que podría incrementar el riesgo de aparición de leishmaniasis visceral (Kala-azar) a pesar de la bajas dosis utilizadas.

Correspondencia: Dra. M. Loreto Horcada Rubio.
 Gran Vía, 39, entlo. dcha.
 5006 Zaragoza. España.

Manuscrito recibido el 26-2-2002 y aceptado el 27-6-2002.

Hemophagocytic syndrome and kala-azar in a patient with rheumatoid arthritis undergoing treatment with methotrexate and cyclosporin

We present a case of rheumatoid arthritis complicated by pancytopenia and visceral leishmaniasis in Spain. The literature on opportunistic infections in rheumatoid arthritis is reviewed.

Leishmaniasis is a group of infections caused by the protozoa leishmania, which is endemic in the Mediterranean basin. These opportunistic infections are an emerging entity in immunosuppressed patients. The use of low doses of methotrexate and cyclosporine in rheumatoid arthritis modifies natural defense patterns against intracellular parasites and increases the risk of visceral leishmaniasis (kala-azar) in endemic areas.

Key words: Kala-Azar. Rheumatoid arthritis. Methotrexat. Cyclosporine.

Caso clínico

Varón de 58 años de edad, agricultor de profesión, residente en medio rural y dueño de dos perros, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), poliglobulía secundaria y úlcera pilórica. Historia de AR de 17 años de evolución, poliarticular y simétrica, con factor reumatoide positivo, HLA DR1, no erosiva, con crisis de Raynaud en las manos, crioglobulinas negativas, ANA negativos, sin manifestaciones extraarticulares; la evolución fue continua, con exacerbaciones que obligaron al tratamiento con metotrexato, 7,5 mg a la semana; ciclosporina A, 100 mg en 24 h, y deflazacort, 10 mg en 24 h, con buena tolerancia.

Ingresó en nuestro servicio por un cuadro de astenia progresiva en las últimas semanas, con dolorimiento en la región epigástrica, palidez en la piel y las mucosas, equimosis en la región preauricular derecha, así como en ambas extremidades superiores, y febrícula ocasional. En la exploración destacó la presencia de dolor a la palpación en el epigastrio, con discreta hepatomegalia, dudosa esplenomegalia, hipoventilación generalizada de am-

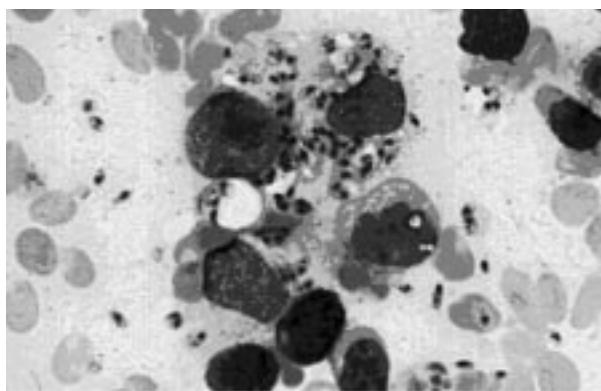


Figura 1. *Leishmania* en médula ósea.

bos campos pulmonares y edemas blandos con fóvea en las extremidades inferiores. No se palparon adenomegalias.

Entre los resultados analíticos, destacó la aparición de una pancitopenia con hemoglobina, 6 g/dl; leucocitos, 1.300 μ l y plaquetas, 13.000 μ l. En la extensión de sangre periférica aparecieron precurso-

res mieloides aislados, eritroblastos circulantes, anisopoiquilocitosis y punteado basófilo ocasional. La VSG fue de 92 mm la primera hora; AST de 82 U/l, ALT de 63 U/l, GGT de 63 U/l y LDH de 720 U/l. La función renal y la coagulación estaban conservadas. Destacó, asimismo, gammaglobulinas del 37% y ferritina sérica de 3.251 ng/dl. En la inmunoelectroforesis se apreció la aparición de una banda monoclonal IgG kappa. El recuento de linfocitos CD4 fue de 400 y el de linfocitos CD8 de 259.

El urocultivo y los hemocultivos seriados practicados fueron todos negativos. La radiografía de tórax mostró un patrón crónico sin evidencia de condensación aguda. Se realizó una ecografía abdominal que evidenció hepatomegalia homogénea de 6 cm y esplenomegalia con eje mayor de unos 17 cm.

Entre las serologías practicadas destacó una serología para *Leishmania* positiva a títulos de IgG 1/1.260, así como anticuerpos y antígeno VIH negativos.

Ante estos resultados, se practicó punción esternal aspirativa de médula ósea en la que se observó la presencia de abundantes *Leishmania* extracelulares

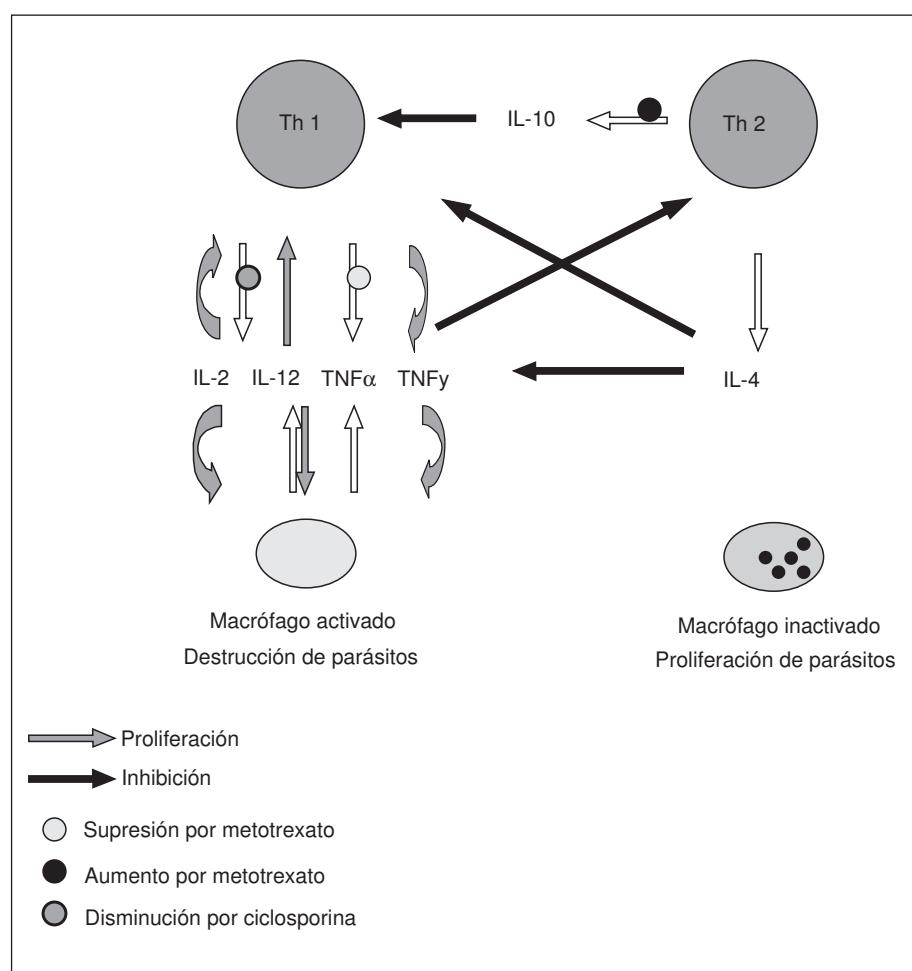


Figura 2. Acción de inmunomoduladores en la defensa natural ante la infección por *Leishmania*. Modificación de los patrones Th1 y Th2.

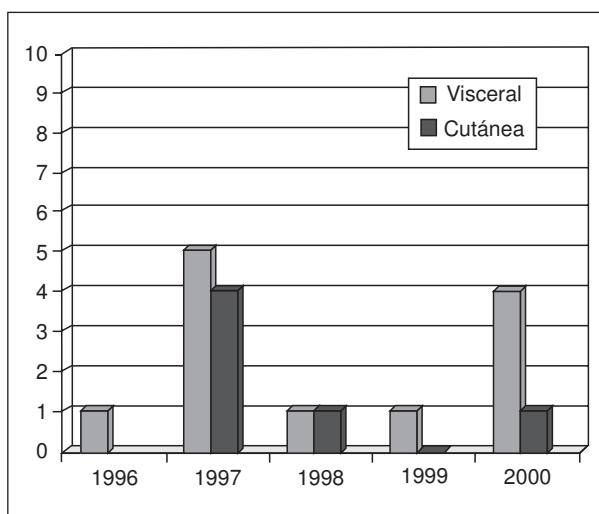


Figura 3. Incidencia de leishmaniasis en la provincia de Zaragoza (1996-2000).

agrupadas y fagocitadas por los macrófagos. Además, había un síndrome hemofagocítico acompañante con hematopoyesis conservada.

Con el diagnóstico de leishmaniasis visceral, kala-azar, con pancitopenia, y síndrome hematofagocítico con immunodepresión iatrogénica, el paciente fue trasladado al servicio de infecciosos iniciando tratamiento con antimoniales y transfusión de cuatro concentrados de hematíes. El paciente evolucionó favorablemente del cuadro clínico que motivó su ingreso, y recuperó su inmunidad celular, con cifras de CD4, 2.439 y CD8, 478. El paciente está pendiente en la actualidad de la realización de un nuevo aspirado medular. Tras estos resultados y la reactivación de la actividad de su AR, en colaboración con el servicio de infecciosos, se reinició tratamiento inmunosupresor, sin aparecer recidiva de su infección hasta la fecha.

Discusión

La modificación de los mecanismos de defensa natural en la AR, bien por el mismo proceso mórbido o por el uso de inmunosupresores, conlleva un incremento del riesgo de enfermedades infecciosas. Como es lógico, la asociación de inmunosupresores aumentará la incidencia y la gravedad de infecciones habituales y, lo que es más importante, la aparición de infecciones por gérmenes oportunistas¹⁻³.

En una amplia revisión, Boerbooms et al⁴ concluyen que el tratamiento con metotrexato en la AR incrementa la tasa de infecciones. En este estudio, la evidencia de infecciones oportunistas proviene, sin embargo, de comunicaciones de casos aislados, incluyendo *Pneumocystis carinii*, varicela zoster y herpes virus. Otras infecciones oportunistas como

criptococosis⁵, neumonía intersticial por citomegalovirus^{6,7}, histoplasmosis diseminada⁸, aspergilosis pulmonar⁹, infección por *Listeria monocytogenes*¹⁰, nocardiosis^{11,12} y otras^{13,14} han sido publicadas por diversos autores, en relación con el tratamiento por metotrexato a bajas dosis en pacientes reumáticos.

La situación es diferente en el caso de la ciclosporina, ya que la infección es un problema infrecuente en los pacientes que reciben dosis bajas de este fármaco como tratamiento único para enfermedades autoinmunes¹⁵.

Leishmania es un protozoo flagelado que realiza parte de su ciclo en un huésped invertebrado y parte en uno vertebrado. En el primero presenta su forma flagelada o promastigote, que se encuentra en el tubo digestivo del insecto vector, y es aflagelada o amastigote cuando parasita de manera obligada las células del sistema mononuclear fagocítico (macrófagos con preferencia) del huésped vertebrado. Existen dos formas de presentación clásicas, visceral o kala-azar y cutánea. La primera es producida por *L. donovani*, *L. chagasi* y *L. infantum*; esta última es la especie prevalente en la cuenca mediterránea; la forma cutánea del Viejo Mundo está causada por *L. tropica*, *L. major* y *L. aethiopica*, aunque en África y la cuenca del Mediterráneo se observan lesiones cutáneas producidas por *L. infantum*; *L. brasiliensis* y *L. mexicana* son las causantes de la forma cutánea del Nuevo Mundo¹⁶.

En nuestro país es hipoendémica de transmisión rural y periurbana, y por su ciclo, zoonótica, pues el perro actúa como reservorio principal y padece la infección. El flebotomo, insecto hematófago de la familia *Psychodidae*, es el encargado de transmitir la infección a otro perro o al hombre¹⁷. En los últimos años ha tenido un carácter emergente en nuestro país, por su asociación a la infección por el VIH^{18,19,20}, en la actualidad puede ser considerada dentro del grupo de las infecciones oportunistas que pueden aparecer en los pacientes con inmunosupresión farmacológica²¹.

La defensa natural ante *Leishmania* se realiza a través de la activación de la respuesta linfocitaria Th1, que da lugar a su vez a la activación de los macrófagos, que liberan las cantidades de superperóxido, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico, necesarias para la destrucción del parásito. La leishmaniasis cutánea difusa y la leishmaniasis visceral se caracterizan por la escasa producción de INF-γ y por el aumento de la expresión de IL-10, la citocina asociada a células Th2, que inhibe la proliferación y el funcionamiento de las células Th1^{22,23}. La modificación de estos patrones de respuesta por acción de los inmunosupresores incrementará el riesgo de esta enfermedad parasitaria, sobre todo en zonas endémicas^{24,25}.

En el período comprendido entre 1996 y 2000, se declaró en la provincia de Zaragoza, lugar donde

residía nuestro paciente, un total de 18 casos, 12 correspondientes a la forma visceral y 6 a la forma cutánea. Sin embargo, al no estar incluida todavía entre las enfermedades de declaración obligatoria, se supone que el número de casos podría ser mayor²⁶.

Respecto a la aparición de leishmaniasis en pacientes con AR, al realizar una revisión bibliográfica a través de Medline, no hemos encontrado la descripción de ningún caso en relación con el metotrexato o la ciclosporina, utilizados a bajas dosis. Existen casos publicados en pacientes receptores de trasplante renal, que utilizan altas dosis de ciclosporina A y glucocorticoides para evitar el rechazo²⁷⁻²⁹.

Por todo ello, cabe considerar que la asociación de inmunosupresores, a pesar de las bajas dosis empleadas, puede contribuir a incrementar el riesgo de infecciones oportunistas, como la leishmaniasis, cuyo mecanismo de defensa natural se ve claramente modificado por el tratamiento, en especial en zonas endémicas como la nuestra.

Bibliografía

1. Miossec P, Van der Berg W. Thi/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2105-15.
2. Constantin A, Loubet-Lescoulie P, Lambert N, Yassine-Diab B, Abbal M, Maziers B, et al. Antiinflammatory and immunoregulatory action of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:48-57.
3. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch M, Braun J, et al. Response to Methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell interleukine 10, and predicted by the initial concentration of interleukine 4. *Ann Rheum Dis* 2000;59:311-4.
4. Boerbooms AM, Berstens PJ, Van Loenhoud JW, Mulder J, Van de Putte LB. Infections during low-dose methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:411-21.
5. Altz-Smith M, Kendall LG Jr, Stamm AM. Criptococcosis associated with low-dose methotrexate for arthritis. *Am J Med* 1987;83:179-81.
6. Clerc D, Brousse C, Mariette X, Bennet P, Bisson M. Cytomegalovirus pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis treated with low dose methotrexate and prednisone. *Ann Rheum Dis* 1991;50:67.
7. Aglas F, Rainer F, Hermann J, Gretler J, Hutt E, Domége W, et al. Interstitial pneumonie due to cytomegalovirus following low-dose treatment for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:291-2.
8. Witty LA, Steiner F, Curfman M, Webb D, Wheat LJ. Disseminated histoplasmosis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:91-3.
9. O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, Casey E, Clancy L. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a case report of treatment with itraconazole. *Tuber Lung Dis* 1994;75:153-5.
10. Hayen G, Meyer O, Kahn MF. Listeria monocytogenes infection in patient treated with methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:198-9.
11. Keegan JM, Byrd JW. Nocardiosis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1585-6.
12. Corlenissen JJ, Bakker IJ, Van der Ven MJ, Rozenberg-Arska M, Blijlevens JW. *Nocardia asteroides* pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:642-4.
13. Lang B, Riegel W, Peters T, Peter H. Low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis complicated by pancitopenia and *Pneumocystis carini* pneumonia. *J Rheumatol* 1991;18:1257-9.
14. Van der Venn MJ, Van der Heide A, Kruize A, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1995;5:155.
15. Kim JH, Perfect JR. Infection and cyclosporine. *Rev Infect Dis* 1989;11:677-90.
16. Bárbara L. Hewal. En: Braunwald et al, editors. Harrison, editor. Principios de medicina interna. 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill, 1998; p. 1362-3.
17. Sáenz MC, González N, Rodrigo Sánchez M. En: Piedrola, editor. Medicina preventiva y salud pública. 9.^a ed. Barcelona: Masson-Salvat, 1994; p. 796-800.
18. Montalbán C, Martínez FR, Calleja JL. Visceral leishmaniasis, as an opportunistic infection in patients infected with HIV in Spain. *Rev Inf Dis* 1989;2:655-60.
19. Laguna F, Gazapo E, Martínez P, González Lahoz JM. Leishmaniasis visceral, estudio de 15 casos. *An Med Intern* 1992;9:161-4.
20. Mariscal F, Domínguez B, Lengros F, Martínez JM. Kala-azar en un hospital de enfermedades infecciosas. Revisión a propósito de 104 casos. *Rev Clin Esp* 1980;159:47-51.
21. Losa JE, Ramos M, Font J, Miró JM. Infecciones en pacientes con supresión farmacológica. *Medicina* 1998;7:3844-8.
22. Roit-Brostoff-Male. En: Inmunología. 5.^a ed. Barcelona: Salvat, 2000; p. 249-50.
23. Murphy ML, Wille U, Villegas EN, Hunter CA, Farrel JP. IL-10 mediates susceptibility to *Leishmania donovani* infection. *Eur J Immunol* 2001;31:2848-56.
24. Rudwaleit M, Yin Z, Siegert S, Grolms M, Radbruch A, Braun J, et al. Response to Methotrexate in early rheumatoid arthritis is associated with a decrease of T cell interleukine 10, and predicted by the initial concentration of interleukine 4. *Ann Rheum Dis* 2000;59:311-4.
25. Fauci AS, Randall K. Inmunorregulatory agentes. In: Kelley WN, editor. Text-book of rheumatologie. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; p. 797-821.
26. Sistema de información microbiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid: 1995-2000.
27. Berenguer J, Gómez-Campdera F, Padilla B, Rodríguez-Ferrero M, Anaya F, Moreno S, Valderrábano F. Visceral Leishmaniasis (kala-azar) in transplant recipients: case report and review. *Transplantation* 1998;65:1401-4.
28. Hernández-Pérez J, Yebra-Bango M, Jiménez-Martínez E, Sanz-Moreno C, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;29:918-21.
29. Portolés J, Prats D, Torralbo A, Herrero JA, Torrente J, Barientos A. Visceral Leishmaniasis: a cause of opportunistic infection in renal transplant patients in endemic areas. *Transplantation* 1994;57:1667-9.