

Enfermedad oportunista en pacientes con tratamiento inmunosupresor: Descripción de dos casos y revisión bibliográfica

C. CAMPOS FERNÁNDEZ, J. PÉREZ SILVESTRE, J. CALVO CATALÁ, A. BAIXAULI RUBIO, M^o I. GONZÁLEZ-CRUZ, D. PASTOR CUBILLO.

Sección de Reumatología y Metabolismo Óseo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Valencia.

Correspondencia: Dr. Javier Calvo Catalá - Espinosa 1-2 - Valencia 46008

✉ calvocatala@reuma-osteoporosis.com

RESUMEN

Presentamos dos casos de colagenosis (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico) complicados con pancitopenia y leishmaniasis visceral ocurrido en España. A propósito de los mismos, realizamos una revisión bibliográfica sobre infecciones oportunistas sobre colagenosis con tratamiento inmunosupresor. La leishmaniasis es un grupo de enfermedades causadas por el protozoo *Leishmania*, endémica en la cuenca mediterránea y de carácter oportunista y emergente en pacientes inmunodeprimidos. El uso de inmunosupresores en el tratamiento de las colagenosis induce modificaciones en la defensa natural, aumentando el riesgo de aparición de leishmaniasis visceral en zonas endémicas.

Palabras clave: leishmaniasis, lupus, artritis reumatoide.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes, se acompañan de modificaciones inmunitarias, que se ven incrementadas con las terapéuticas utilizadas. Esto hace que sean más frecuentes en los pacientes, procesos infecciosos con poca incidencia habitual y que debemos tener presentes para establecer un correcto diagnóstico.

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades causadas por el protozoo *Leishmania*, endémica en la cuenca mediterránea y de carácter oportunista y emergente en pacientes inmunodeprimidos.

Presentamos dos casos de leishmaniasis en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 32 años, diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) y Síndrome Antifosfolípido hace 6 años, controlada en consultas externas de Reumatología, en tratamiento con prednisona (15 mg al día), AAS (100 mg día), calcio (1gr), vitamina D (800 u) y omeprazol (20 mg al día). Refiere fiebre (40°C) de predominio vespertino, de una semana de evolución, sin otra sintomatología acompañante.

En la exploración física sólo llama la atención hepatoesplenomegalia, sin adenopatías palpables. En cuanto a las exploraciones complementarias hemocultivos, urinocultivo, mantoux fueron negativos; Eco-Doppler y radiografía de tórax, dentro de la normalidad; TAC

Tórax-abdominal normal, salvo hepatoesplenomegalia sin lesiones focales aparentes.

En la analítica destacaba: Hb 6.7, leucocitos 1000 (400 neutrófilos, 500 linfocitos), plaquetas 60.000, VSG 98, PCR 18, ANA 1/1280, antiDNA 42.3, factor reumatoide 176, PCR 11.9, C3 122/C4 11.2, proteinograma (gamma-globulina 44.2) y serologías normales.

Ante posible brote de LES, se decide transfusión de dos concentrados de hematies, inyecciones de C-GSF diarias, bolos de 1g de metilprednisolona durante tres días, y amikazina y ceftazidima como tratamiento empírico de neutropenia. Tras cuatro días con el tratamiento descrito, se mantiene fiebre de 40°C, con valores analíticos semejantes: en nueva analítica Hb 8.5, leucocitos 1000 (400 neutrófilos, 500 linfocitos), plaquetas 32000, pensando que el cuadro no se corresponde con un brote de la enfermedad. Se decide realizar punción esternal, objetivando abundantes hemoparásitos del género *Leishmania*.

Confirmada la sospecha diagnóstica, iniciamos tratamiento con anfotericina B liposomal 200 mg al día durante 5 días, quedando afebril el segundo día. La analítica de control a los 10 días de tratamiento mostró ya mejoría de los parámetros: Hb 11, leucocitos 2600 (1700 neutrófilos) y plaquetas 97.000 al alta.

📄 **La fiebre en un paciente con LES, puede ser atribuible a un brote de la enfermedad o a una infección sobreañadida. En ambos casos, existirá una elevación de VSG, orientando la positividad de PCR hacia una infección.**

📄 **La hepatoesplenomegalia, unida a la disminución de las tres series, también podría atribuirse a la enfermedad de base, pero por la inmunodepresión de la enferma, y la pobre respuesta al tratamiento antibiótico, debemos tener presente la posibilidad de una leishmaniasis y realizar una punción esternal.**

CASO CLÍNICO 2

Varón de 50 años, diagnosticado hace 10 años de Artritis Reumatoide (AR), según criterios de la American College Rheumatology (ACR), y controlado en nuestro servicio. En la actualidad seguía tratamiento con deflazacort (6mg/día) y metotrexate (10 mg/semana). El paciente se encontraba en remisión de su AR, desde hacía 2 años según criterios de la ACR.

Presenta en los últimos 6 meses sintomatología prostática, coincidiendo con escalofríos, sudoración nocturna, sensación distérmica, astenia, anorexia y pérdida de peso no cuantificada. En la exploración física sólo destacaba la existencia de esplenomegalia sin signos inflamatorios articulares.

Entre las exploraciones complementarias se realizaron Mantoux, radiología de tórax y ecografía de abdomen y próstata que fueron normales, salvo esplenomegalia homogénea. En la analítica: hematíes 3.490.000, Hb 8.9 g/dl, VCM 78, leucocitos 3.800 (PMN 73%), plaquetas 100.000, VSG 120 mm en la 1ª hora, proteína C reactiva 6.3 mg/dl, factor reumatoide 512 U/ml, β_2 microglobulina 4.681 mg/l, hierro 15 mg/dl, ferritina 8.62 ng/ml, transferrina 238 mg/dl, índice saturación de transferrina 4.44%, haptoglobina 225 mg/dl, ácido fólico 3.3 ng/ml, vitamina B12 ng/l 512. El proteinograma y la bioquímica general fue normal. La serología para virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis B y C, citomegalovirus, toxoplasma, virus de Epstein-Barr, fueron negativos. En la tomografía axial computerizada tóraco-abdominal se apreció solo la presencia de esplenomegalia.

Se decide ingreso del enfermo, presentando al 5º día fiebre de 38°C. En la analítica de control se evidenció aumento de su pancitopenia: Hb 7.3 mg/dl, leucocitos 1.700 (Neutrófilos 700), plaquetas 77.000. El paciente requirió de transfusión de dos concentrados de hematíes por acompañarse de disnea a mínimos esfuerzos.

En la punción esternal se objetivó

hiperplasia mieloide, plasmocitosis y un patrón de distribución del hierro de tipo inflamatorio, así como abundantes hemoparásitos del género *Leishmania*, por lo que se instauró tratamiento con Glucantime (20 mg/kg/día) durante cuatro semanas, cediendo la fiebre a las 24 horas. El paciente presentó una buena respuesta al tratamiento, permaneciendo asintomático hasta la fecha.

Como en el caso anterior, la existencia de fiebre, disminución de las tres series y esplenomegalia en un paciente inmunodeprimido, debe alertarnos de la posibilidad de una leishmaniasis y realizar una punción esternal diagnóstica.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis visceral o kala-azar, es un grupo de enfermedades causadas por protozoos de la familia Trypanosomatidae, endémica en la cuenca mediterránea y de carácter oportunista y emergente en pacientes inmunodeprimidos. Existen dos formas de presentación clásica, visceral o kala-azar producida por *L.infantum* (Levante), *L.donovani* y *L.chagasi*, y forma cutánea del Viejo Mundo causada por *L.tropica*, *L.major*^{1,2}.

En nuestro país es de transmisión rural y periurbana, realizando su ciclo en un huésped invertebrado (flebotomo, de la familia *Psychodidae*), que transmite la enfermedad a un vertebrado, perro (reservorio principal) y hombre, afectando al sistema monocito-macrófago con su forma amastigote. La defensa natural ante *Leishmania* se realiza a través de la activación de la respuesta linfocitaria Th1, que a su vez activa los macrófagos; la *Leishmania* produce aumento de expresión de IL-10, citosina asociada a Th2, que inhibe la proliferación y funcionamiento de Th1; que asociada a la administración de inmunosupresores incrementará el riesgo de enfermedad parasitaria, sobretodo en zonas endémicas^{3,4}.

El período de incubación es variable (días-meses); siendo su clínica más característica: fiebre alta, astenia, anorexia y hepatoesplenomegalia; con unos datos analíticos casi constantes: asociado a leucopenia, anemia, trombopenia, hipergammaglobulinemia, factor reumatoideo positivo y alteración de enzimas hepáticas. Sus órganos diana son bazo, hígado y médula ósea.

El diagnóstico debe sospecharse con la clínica y confirmarse con la detección de amastigotes con su núcleo y cinetoplasto, mediante tinción con Giemsa en la biopsia de bazo (la más sensible), aunque se utiliza frecuentemente la médula ósea por el riesgo de hemorragia, si la punción se realiza en bazo.

El tratamiento de elección son los antimoniales pentavalentes. En Europa se utiliza meglutamina a dosis de 20 mg/kg/día durante 20 días, que puede asociarse a Interferón Gamma para reducir los días de tratamiento. La alternativa es anfotericina B liposomal 200 mg/día/5 días, que fue el tratamiento usado en nuestro caso, sobre todo por la comodidad del tratamiento. Existen descritos casos de leishmaniasis cutánea tratada con fluconazol⁵.

CONCLUSIONES

Existe una escasa casuística en relación a infección de *Leishmania* en pacientes con lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, encontrándose un único caso descrito en el lupus y dos casos en la artritis reumatoide en la bibliografía revisada⁶.

En nuestro caso, por ser la cuenca mediterránea una zona endémica, estamos obligados a descartar una infección por *Leishmania* en un paciente con fiebre y colagenosis, a pesar de ser ésta una manifestación frecuente de la enfermedad. La modificación de los mecanismos de defensa natural en las colagenosis conlleva el incremento del riesgo de enfermedades infecciosas. Si a esto asociamos la terapia inmunosupresora de fondo aumentará la incidencia y gravedad de las infecciones oportunistas^{6,7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katz KC, Wamsley SI, McLeod Ag, Keystone JS, Detsky AS. Where are you from? *N Engl J Med* 2002;346:764-767.
2. Roberts LJ, Handman E, Foote SJ. Leishmaniasis. *BMJ* 2000;321:801-804.
3. Gladman DD, Hussain F, Ibañez D, Urowitz MB. The nature and outcome of infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:234-9.
4. Smith DS, Relman DA. Leishmania and Tripanosoma. En: Wilson WR, Sande MA editors. *Current Diagnosis and Treatment in Infectious*. Madrid. Lange Medical Books/Disease. McGraw-Hill Ediciones 2001:842-853.
5. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. *N Engl J Med* 2002;346:891-895.
6. Braun J, Sieper J, Schulte KL, Thiel E, Janitschke K. Visceral leishmaniasis mimicking a flare of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 1991 Dec; 10(4): 445-8.
7. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Buzón L, Barros C, Montalbán C, Martín T, Bouza E. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *Am J Med*. 1987 Dec;83(6):1098-102.
8. Baixauli A; Rodríguez E; Campos C; Calvo Catalá J; García S. Enfermedad oportunista poco frecuente en enfermo con tratamiento inmunosupresor por artritis reumatoide. *An Med Int* 2003;20: 276-277.

Necrosis digital tras tratamiento con quimioterapia

R. MARTÍN DOMÉNECH, J. ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR, G. SANTOS SOLER
Servicio Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

Correspondencia: Dra. Raquel Martín Doménech - Avda Costablanca nº 117, Edif. Géminis, esc 2; 12 ° B - Playa San Juan. Alicante. 03540

✉ rmartindomech@yahoo.es

RESUMEN

Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer han sido relacionados con toxicidad vascular. Su patogénesis no está aclarada y los cambios vasculares desencadenados pueden deberse a la neoplasia subyacente, al propio fármaco utilizado o a enfermedades vasculares previas, conocidas o desconocidas.

Presentamos el caso de una mujer de 72 años diagnosticada de Linfoma Hodgkin con antecedente de claudicación vascular e hipertensión arterial que tras la administración de tercer ciclo de quimioterapia desarrolló necrosis digital en pie derecho. A pesar de tratamiento vasodilatador, la evolución fue tórpida con amputación de primer y quinto dedo.

Palabras clave: Necrosis digital, esclerodermia, quimioterapia.

INTRODUCCION

El fenómeno de Raynaud (FR) es un trastorno frecuente en la población general. Se caracteriza por la aparición episódica, habitualmente en relación con el frío, de frialdad, palidez, cianosis y eritema. Como consecuencia de tratamiento quimioterápico fue descrito por primera vez en 1977 tras la administración de Vinblastina y Bleomicina para el tratamiento del cáncer testicular¹. Posteriormente se han documentado casos en enfermedad de Hodgkin, tumor sinusal, y sarcoma de Kaposi entre otros². La necrosis digital es una complicación rara y puede estar asociadas a cambios vasculares preexistentes.

En el presente artículo comentamos el caso de una mujer de 72 años diagnosticada de Linfoma Hodgkin que presentó necrosis digital en el pie derecho, tras la administración de vinca alcaloides y bleomicina. Durante el estudio se descubrieron factores de riesgo vascular que pudieron contribuir a la severidad del cuadro clínico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 72 años de edad que en agosto de 2005 es diagnosticada de Linfoma Hodgkin estadio III B tras biopsia ganglio periférico. Como antecedente la paciente presentaba hipertensión arterial, clínica de claudicación vascular en miembros inferiores y FR de años de evolución. En septiembre de 2005, se inicia tratamiento con adriamicina (30 mg), Bleomicina (15 U), Vinblastina (10 mg) y Dacarbacina (500 mg). Tras la administración del tercer ciclo de quimioterapia, la paciente desarrolló un cuadro de dolor, frialdad y cianosis en 1º y 5º dedo de pie derecho, por lo que ingresa en Hematología para estudio.

La exploración física revelaba la presencia de esclerosis cutánea a nivel facial, esclerodactilia, telangiectasias en tórax y facies. Los pulsos distales en miembros inferiores estaban disminuidos de forma simétrica. La analítica reveló hemoglobina 9,3 g/dl con aumento de reactantes de fase aguda, Tiempo de trombolastina parcial activada 55,4 seg (valor normal: < 37 seg). Del estudio inmunológico