

Leishmaniose visceral em doentes sob terapêutica com etanercept: Caso clínico

Visceral leishmaniasis in a patient treated with etanercept: Case report

Nuno Sousa, Inês Aguiar Câmara, Petra M. Pego, José Pedro Andrade, João Matos Costa

Resumo

A leishmaniose visceral é uma doença sistémica causada por um protozoário, a *Leishmania*. São muito raros os casos de leishmaniose visceral em doentes tratados com inibidores do TNF-alfa, estando até ao momento apenas publicados oito casos, dos quais apenas um sob terapêutica com etanercept. Descrevemos o caso de uma mulher de 55 anos com antecedentes de asma grave, tuberculose pulmonar e infecções respiratórias de repetição. Em 2006 foi-lhe diagnosticada uma alveolite e em 2008 artrite reumatóide. Por agravamento progressivo do quadro articular, iniciou etanercept em Novembro de 2009, com melhoria. Em Maio de 2010, 6 meses após o início de etanercept, foi internada por pneumonia a *Morganella morganii*, associada a pancitopenia e recaída da artrite. A biopsia óssea confirmou o diagnóstico de leishmaniose visceral. Foi efectuada terapêutica dirigida com anfotericina B lipossómica com melhoria clínica. A vigilância rigorosa dos doentes sob terapêutica biológica implica um elevado grau de suspeição para o diagnóstico de infecções oportunistas, que podem condicionar futuras opções terapêuticas.

Palavras chave: leishmaniose visceral, anti-TNF-alfa, etanercept, artrite reumatóide

Abstract

*Visceral leishmaniasis is a systemic disease caused by protozoa, Leishmania. Published reports of visceral leishmaniasis in patients treated with TNF-alpha inhibitors are very rare, only eight, one of them on Etanercept. We report the case of a 55-year-old woman, with previous conditions of severe asthma, lung tuberculosis and recurrent respiratory tract infections. In 2006 she was diagnosed with alveolitis and later in 2008 with rheumatoid arthritis. Due to worsening arthritis, she began Etanercept in November 2009, with improvement. About six months later, in May 2010, she was admitted due to *Morganella morganii* pneumonia, also with pancytopenia and relapsing arthritis. Bone marrow biopsy confirmed the diagnosis of visceral leishmaniasis. The patient was treated with liposomal Amphotericin B improving clinically. Careful monitoring of patients on biological therapies demands a high clinical suspicion to diagnose opportunistic infections that may limit future therapeutic options.*

Key words: visceral leishmaniasis, anti-TNF-alpha, Etanercept, rheumatoid arthritis

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral é causada por um protozoário, a *Leishmania*, nas suas espécies *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*. É uma doença mortal caso não seja tratada, pelo que o diagnóstico precoce é crucial. O impacto da leishmaniose tem sido subestimado. Nos últimos 10 anos tem havido uma disseminação da doença em regiões endémicas (trópicos e subtropicais). Todos os anos são diagnosticados cerca de 2 milhões de novos casos (1,5 milhões de leishmaniose cutânea e 500 mil de leishmaniose visceral), com uma prevalência

estimada de leishmaniose de 12 milhões de pessoas a nível mundial. Dado que apenas 32 dos 88 países afectados pela leishmaniose têm obrigatoriedade em declarar a doença, há um número substancial de casos não documentados, razão pela qual não se pode estimar a prevalência com precisão.¹

As doenças reumáticas causam morbidade significativa e afectam um número considerável de doentes a nível mundial, com prevalência variável. O factor de necrose tumoral – alfa (TNF-alfa) encontra-se envolvido na patogénese da artrite reumatóide (AR) e das espondilartroses seronegativas, mas também tem um papel fundamental no controlo de várias doenças infecciosas causadas por micro-organismos intracelulares (por promoção da activação macrofágica e formação de granulomas, via indução de citocinas). Os imunomoduladores biológicos, onde se incluem os inibidores do TNF-alfa são um avanço importante no tratamento de

Serviço de Medicina Interna III, Hospital Distrital de Santarém, Portugal

Recebido para publicação a 08.11.12

Aceite para publicação a 12.05.13

Artigo escrito de acordo com a antiga ortografia

QUADRO I

Evolução do hemograma e da velocidade de sedimentação antes, durante e após o internamento.

	24-05-2010	28-05-2010	21-06-2010	05-07-2010	15-07-2010	11-10-2010	24-08-2011	23-08-2012
Hemoglobina (g/dL)	13.1	10.3	7.7	11.0	12.8	15.1	14.5	14.7
Leucócitos (x10 ¹² /L)	5.4	2.8	2.0	11.2	4.6	8.3	5.2	6.8
Plaquetas (x10 ¹² /L)	173	133	93	171	349	310	292	279
Vs (MM/h)	36		120		22		25	13

Legenda: VS - Velocidade de sedimentação

diversas doenças imunomediadas, apresentando grande eficácia terapêutica. No entanto, estão por vezes associados a complicações infecciosas tanto por micro-organismos oportunistas como pelos agentes habituais.²

As infecções por *Leishmania* em doentes tratados com inibidores do TNF-alfa são raras, sendo ainda mais raros os casos de leishmaniose visceral nesses doentes. Actualmente estão publicados oito casos, quatro deles sob infliximab,³⁻⁶ três sob adalimumab⁷⁻⁹ e um sob etanercept.¹⁰ A patologia reumatológica correspondia a AR,^{4, 7, 8, 9, 10} artrite psoriática^{3, 5, 6} e os doentes viviam em regiões hipoendémicas da bacia do Mediterrâneo: Espanha,^{3, 8, 9} França,⁴ Itália^{6, 7} e Grécia.^{5, 10} Este é, no conhecimento dos autores e após a revisão bibliográfica realizada, o nono caso publicado de leishmaniose visceral associada a terapêutica anti TNF-alfa e o segundo caso sob etanercept.

CASO CLÍNICO

Doente de sexo feminino, de 55 anos de idade, cozinheira, não fumadora, natural e residente em Santarém. Tem história pessoal de asma grave desde os 15 anos e de tuberculose pulmonar aos 20 anos, sendo seguida em consulta de Pneumologia desde 2006 por alveolite, diagnosticada através de tomografia computadorizada (TC). Por agravamento das queixas, com dispneia para pequenos esforços associada a tosse seca diária foi iniciada corticoterapia em Janeiro de 2008 com prednisolona 20mg/dia.

Em Fevereiro de 2008, verificou-se agravamento das queixas respiratórias com necessidade de oxigenoterapia domiciliária, associadas a sudorese nocturna, perda ponderal (6 kg em 2 meses), artralgiias ao nível dos punhos e mãos com ritmo inflamatório, factor reumatóide (FR) positivo e ANA positivo

(Quadro I). Por suspeita de AR, a doente é enviada à consulta de Doenças Auto-Imunes em Outubro de 2008 para avaliação diagnóstica e terapêutica. Não se objectivou artrite. Foi realizado lavado bronco-alveolar para microbiologia, tendo sido detectada a presença de um bacilo álcool-ácido resistente. A doente efectuou terapêutica antibacilar durante 9 meses com isoniazida, rifampicina e pirazinamida.

Em Dezembro de 2008, verifica-se o aparecimento de poliartrite simétrica aditiva nos punhos, mãos e com atingimento progressivo dos joelhos, rigidez matinal (com duração de 20-30 minutos), mantendo seropositividade para factor reumatóide. Assumimos o diagnóstico de AR e a doente foi medicada com azatioprina 50 mg/dia, mantendo 20 mg/dia de prednisolona. Apesar desta terapêutica, verificou-se agravamento progressivo do quadro respiratório, com necessidade de corticoterapia prolongada, associado a infecções respiratórias recorrentes, por vezes com necessidade de hospitalização. Em Novembro de 2009, verificou-se persistência da artrite, com limitação funcional. Radiologicamente apresentava diminuição da entrelinha articular na radiografia dos punhos e das metacarpo-falângicas, a ecografia articular documentou erosões ósseas. O título de anticorpos anti-péptido citrulinado (anti-CCP) era de 330 UI/mL [valor de referência (VR): < 20 UI/mL negativo; > 60 UI/mL fortemente positivo] e o *Disease Activity Score-28* (DAS-28) era de 5,1 (VR: 0). Perante a evolução clínica, com agravamento da artrite e atingimento sistémico, decidiu-se iniciar terapêutica com imunomodulador biológico anti-TNF-alfa (sem experimentar metotrexato), sendo escolhido o etanercept 50 mg/semana.

Ao fim de 2 meses desta terapêutica já apresentava melhoria clínica, com diminuição da limitação funcional e da rigidez matinal, melhoria do DAS-

QUADRO II

Evolução dos marcadores de auto-imunidade e inflamação durante seguimento da doente.

	01-02-2006	05-02-2009	30-11-2009	18-02-2010	15-07-2010	23-03-2011	24-08-2011	23-08-2012
Factor Reumatóide (UI/mL)	75,7			17.7	20.4		85.1	9.4
ANA	1/160 (mosqueado)							
Anti-CCP (UI/mL)			330		6.06			
Vs (mm)	65	10	11	8	22	15	25	13
DAS-28	4.6	3.1	5.1	2.6	3.4	0.0	0.0	0.0
Articulações dolorosas	4	0	4	0	1	0	0	0
Articulações tumefactas	4	8	20	1	0	0	0	0

Legenda: UI - unidades internacionais, ANA - anticorpos anti-nucleares, Anti-CCP - anticorpos anti-citrulina, VS - velocidade de sedimentação, DAS-28 - *disease activity score* com 28 articulações

28 (*Quadro II*), para além de períodos longos sem oxigenoterapia e com redução da dose de corticoterapia para 10mg/dia de prednisolona.

Em Maio de 2010 foi internada por quadro arrastado de dispneia, febre, astenia e anorexia, concluindo tratar-se de pneumonia a *Morganella morganii*. Foi suspenso o tratamento com azatioprina, prednisolona e etanercept. Após 10 dias de antibioterapia dirigida, mantinha quadro febril associado a astenia e anorexia e com recaída de artrite periférica bilateral. No exame objectivo, não apresentava hepatosplenomegalia, adenopatias ou alterações cutâneas. Nas análises realizadas (*Quadro I*), apresentava uma pancitopenia progressiva, elevação da velocidade de sedimentação (VS), com uma proteína C reactiva de 11,22 mg/dL (VR: < 0.6 mg/dL), hipergamaglobulinémia policlonal [IgG = 2166 mg/dL (VR: 700-1700 mg/dL), cadeias kappa = 434 mg/dL (VR: 140-380 mg/dL) e cadeias lambda 405 = mg/dL (VR: 95-245 mg/dL)] com imunofixação das proteínas séricas e urinárias negativa, beta-2-microglobulina = 6167.30 µg/L (VR: 970-2640 µg/L), ferritinémia >2000 ng/mL (VR: 10-204 ng/mL), JAK-2 negativo e serologias para Virus de Imunodeficiência Humana, Virus de Hepatite C, e Virus de Hepatite B, negativas. A TC toraco-abdomino-pélvica não mostrou adenopatias nem hepatosplenomegalia. As hemoculturas e a urinocultura eram negativas. O mielograma foi

inconclusivo por punção seca, razão pela qual se efectuou uma biopsia de medula óssea que mostrou formas amastigotas de *Leishmania* e plasmocitose, estabelecendo-se o diagnóstico de leishmaniose visceral. Este resultado foi ainda confirmado por serologia, pelo método de reacção de imunofluorescência indirecta e contraímuno-electroforese.

Foi revista a história clínica, confirmando-se que a doente reside em meio rural e tem uma fossa séptica no quintal.

Foi efectuada terapêutica com anfotericina B lipossómica segundo esquema da *Food and Drug Administration*: 5 dias de anfotericina B lipossómica a 3 mg/kg/dia no total de 150 mg/dia, com tomas adicionais no 14º e 21º dia.

Um mês após o tratamento, verificou-se uma significativa melhoria clínica e do estado geral (inclusive face ao início do seguimento em 2008), do quadro respiratório e articular (*Quadro II*). Em Dezembro de 2010 foi repetida a serologia para leishmaniose que foi negativa.

Em Agosto de 2012, a doente apresentava um quadro clínico estabilizado, associada a cansaço para esforços ligeiros e artralguas de predomínio mecânico sem artrite, necessitando de oxigenoterapia de longa duração (1.5 L/min durante o período nocturno e saídas do domicílio) e medicada com prednisolona 10 mg/dia, sem elevação dos parâmetros inflamatórios (*Quadro II*).

DISCUSSÃO

Na Europa, tanto a leishmaniose visceral humana (Kala-Azar) como a cutânea restringem-se ao sul da Europa, junto à bacia mediterrânica. Tem-se verificado uma diminuição do número de casos em crianças e um aumento do número de casos em adultos, principalmente associado à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana.¹

De modo a contextualizar esta infecção nesta doente, bem como os dados em destaque na sua abordagem, foi feita uma pesquisa bibliográfica na *PubMed*, cruzando os termos: *leishmaniosis*, *rheumatoid arthritis*, *etanercept* e *tumor necrosis factor inhibitors*.

Apesar de não se tratar de uma zona endémica, a doente reside em meio rural, com provável contacto com mosquitos devido à existência de fossa séptica e encontrava-se imunodeprimida com corticoterapia, azatioprina e um imunomodulador biológico.

A decisão de iniciar terapêutica biológica foi justificada pela necessidade de controlar de modo eficaz a actividade inflamatória articular numa doente com risco agravado de fibrose pulmonar pelo metotrexato. De acordo com as normas de boa prática, a decisão de início de terapêutica imunomoduladora com etanercept implicou o despiste de infecções latentes e a vigilância clínica e analítica durante o tratamento. Considerando os antecedentes de tuberculose desta doente, escolhemos o etanercept por se tratar de um receptor solúvel do TNF-alfa circulante, que não provoca lise celular e com um menor risco teórico de infecções oportunistas,² nomeadamente por micro-organismos intracelulares. A doente teve comprovadamente uma boa resposta da artrite à terapêutica com etanercept.

A leishmaniose visceral tem sido raramente descrita como complicação da terapêutica com inibidores do TNF-alfa³⁻¹⁰ e só num caso associada ao etanercept.¹⁰

A melhoria clínica e analítica da doente nos primeiros meses após a terapêutica dirigida com anforterina B lipossómica contra a leishmaniose visceral levantou a suspeita de que a alveolite e, inclusive a artrite, pudessem estar relacionadas desde o início com uma possível leishmaniose visceral crónica. Estão descritos casos de leishmaniose visceral associada a anti-CCP positivo¹¹ e a poliartrite (caso veterinário).¹²

No entanto, a melhoria foi apenas transitória e

a estabilização clínica, com necessidade de oxigenoterapia e corticoterapia, apontam para um surto agudo de uma doença de base grave, já com dano pulmonar estabelecido. A alveolite estará muito provavelmente relacionada com a AR e a leishmaniose visceral é uma infecção oportunista secundária à imunodepressão pela prednisolona, azatioprina e etanercept.

A detecção de uma hipergamaglobulinemia associada a beta-2-microglobulina elevada, suscitou a hipótese de uma gamapatia associada, que foi afastada pela imunofixação de proteínas séricas e urinárias. Esta alteração hematológica foi também descrita noutros casos de leishmaniose associada a inibidores do TNF-alfa.^{5, 6, 9}

Considerando a estabilidade do quadro articular, optamos pela não reintrodução de qualquer inibidor do TNF-alfa nem de outro imunomodulador. O caso foi notificado à Autoridade de Saúde e ao Sistema Nacional de Farmacovigilância.

CONCLUSÃO

Este é o primeiro caso de Leishmaniose visceral publicado em Portugal na sequência de terapêutica com inibidores do TNF-alfa, de que os autores tenham conhecimento. Tem a particularidade de não se apresentar com hepatomegalia, esplenomegalia ou alterações cutâneas (como alguns dos casos descritos), mas sobretudo com febre, astenia e pancitopenia. Este caso vem mostrar a importância de uma vigilância apertada em doentes sob terapêuticas imunomoduladoras em geral, bem como a necessidade de manter um elevado índice de suspeição no que toca a infecções oportunistas, nomeadamente por patógenos intracelulares. ■

Bibliografia

1. World Health Organization Technical Report Series. Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis, No. 975, 2012.
2. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
3. Published online April 14, 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD007848.pub2.
Romani-Costa V, Sanchez C, Moyá F, Estany C. Visceral leishmaniasis related to infliximab administration. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004; 22: 310-311.
4. 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: 891-892.
5. Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: Reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 541-542.
6. De Leonardis F, Govoni M, Lo Monaco A, Trotta F. Visceral leishmaniasis

and anti-TNF-alpha therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 503-506.

7. 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: 1446-1448.

8. 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: 256-262.

9. Moltó A, Mateo L, Lloveras N, Olivé A. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 271-273.

10. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1344-1345.

11. Atta AM, Carvalho EM, Jeronimo SM, Sousa Atta ML. Serum markers of rheumatoid arthritis in visceral leishmaniasis: rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *J Autoimmun* 2007; 28: 55-58.

12. Santos M, Marcos R, Assunção M, Matos A. Polyarthritis associated with visceral leishmaniasis in a juvenile dog. *Veterinary Parasitology* 2006; 141: 340-344.