

terapia inmunosupresora y se realizó estudio analítico y de imagen, con lo que se pudo descartar la leishmaniasis visceral. La paciente inició tratamiento con anfotericina B a dosis de 3 mg/kg/día durante 5 días, con desaparición de la lesión. No se realizó tratamiento intralesional y no experimentó efectos secundarios al tratamiento.

En España, según un informe del Ministerio de Sanidad del año 2012, las comunidades autónomas que han notificado casos de leishmaniasis en la última década son: Andalucía, Aragón, Baleares, Cantabria, Castilla-León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Madrid, Murcia, Navarra y La Rioja. Según el registro del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, entre 2000 y 2010 se notificaron 82 casos en Murcia.

Se conocen 3 formas clínicas de leishmaniasis²: cutánea, mucocutánea y visceral. En las formas cutánea y mucocutánea, el diagnóstico se realiza a través de biopsia y la visualización de la *leishmania* en las células.

La forma mucocutánea se presenta como eritema, erosiones y úlceras alrededor de labios y nariz: hay que hacer diagnóstico diferencial con la granulomatosis de Wegener, entre otras. En la forma cutánea nos encontramos con lesiones en zonas expuestas, como la cara, los brazos y las piernas. Cada lesión representa una picadura. La leishmaniasis visceral se puede presentar como un síndrome febril con síntomas constitucionales y manifestaciones según los órganos afectados (bazo, hígado, médula ósea, entre otros)².

El TNF alfa es una citocina implicada en la respuesta inmune frente a parásitos intracelulares. Se ha visto implicado en la formación de granulomas y en la contención del protozoo³.

Desde la aparición de los fármacos anti-TNF alfa se han publicado varios casos de leishmaniasis⁴. Según los trabajos, parece que el riesgo es mayor en el primer año de tratamiento y en mayor medida con infliximab que con los fármacos subcutáneos^{5,6}. También se han reportado casos con otro tipo de inmunosupresores tales como azatioprina, metotrexato, ciclosporina, esteroides y ciclofosfamida⁷.

En pacientes inmunocomprometidos el riesgo de reactivación y, por lo tanto, de una leishmaniasis visceral activa está aumentado^{4,7}. En zonas endémicas, ante un paciente inmunocomprometido con fiebre, astenia, esplenomegalia y pancitopenia habría que pensar

en esta posibilidad diagnóstica⁴. En nuestro caso, se trata de una mujer en tratamiento con inmunosupresor, procedente de una zona endémica para leishmania, por lo que, ante la pronta sospecha diagnóstica tras la aparición de la lesión cutánea, se procedió a la biopsia y se suspendió el tratamiento inmunosupresor.

Bibliografía

- Lucientes J, Castillo J.A, Gracia M.J, Peribáñez M.A. Flebotomos, de la biología al control. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET. [consultado 14 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n080805.html>.
- David CV, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther*. 2009;22:491–502.
- Engwerda CR, Ato M, Stager S, Alexander CE, Stanley AC, Kaye PM. Distinct roles for lymphotoxin and tumornecrosis factor in the control of leishmania donovani infection. *Am J Pathol*. 2004;165:2123–33.
- Cascio A. Leishmaniasis and biologic therapies for rheumatologic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:e3–5.
- Martin-Mola, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:183–99.
- Guedes-Barbosa LS, Costa IP, Fernandes V, Mota LM, Menezes I, Scheinberg MA. Leishmaniasis during anti-tumor necrosis factor therapy: Report of 4 cases and review of the literature (additional 28 cases). *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:152–215.
- Van Griensven J, Carrillo E, Lopez-Velez R, Lynen L, Moreno L. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:286–99.

María José Moreno Martínez^{a,*}, Manuel José Moreno Ramos^a y Paloma Sánchez Pedreño^b

^a Departamento de Reumatología, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Departamento de Dermatología, H.C.U. Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjmorenomartinez@gmail.com (M.J. Moreno Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.06.005>

1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Autoimmune pitfalls in treatment with TNF α inhibitors



Los escollos autoinmunes en el tratamiento de pacientes con anti-TNF α

Dear Editor,

Systemic lupus erythematosus (SLE) may be induced by several drugs, including the anti-TNF α agents.

As time passes, and after an experience of almost 15 years with these drugs in a wide variety of rheumatic diseases, there are questions still unanswered.

In fact, despite the frequent and well-established development of autoantibodies, such as anti-nuclear antibodies (ANA) and anti-double stranded DNA (anti-dsDNA), among patients treated with anti-TNF α agents, the occurrence of clinical SLE still remains a rare adverse event.^{1,2} Its aetiology, triggering factors and temporal association are still unknown. From case-reports published in the literature and some data available from registries, it seems more common in rheumatoid arthritis patients under infliximab³. However, as new drugs are becoming available, new cases have been reported.⁴

In our cohort, from 401 rheumatic patients (with rheumatoid arthritis, spondylarthritis and psoriatic arthritis) exposed to anti-TNF α agents, only three of them developed drug induced lupus after a mean time of exposure of 4.11 ± 4.71 months.

The first case is a 52-year-old male patient suffering from ankylosing spondylitis for 7 years and treated with infliximab (450 mg, 8/8 weeks). After 20 months of treatment, he started complaining of asthenia, fever, dyspnoea and arthralgia. The chest X-ray showed bilateral pleural effusion. Laboratory investigation revealed normal blood cell count, raised erythrocyte sedimentation rate (ESR) (87 mm, normal <20 mm/h) and c-reactive protein (CRP) (76.6 mg/L, normal <0.3 mg/L). Additionally he had positive ANA (1/640, homogeneous pattern), positive anti-DsDNA (263 UI/mL, normal <200), complement consumption (C3 76 mg/dL, normal >83 and C4 11 mg/dL, normal >12). Anti-histone antibodies, anti-cardiolipin antibodies and other anti-extractable nuclear antigens were negative. The diagnosis of infliximab-induced lupus was established and infliximab was discontinued. Prednisolone 1 mg/kg/day, was started; after four weeks all symptoms had resolved, and after two months, autoantibodies were negative and complement levels returned to normal. Three months later, he started etanercept (50 mg/week) without any adverse events.

The second case is a 60-year-old male patient, with an 8-year history of rheumatoid arthritis (RA), under adalimumab (40 mg every other week) in association with oral methotrexate (20 mg/week). Baseline laboratory investigations showed positive ANA (1/100, homogeneous pattern), in the absence of other clinical or laboratory manifestations suggestive of lupus, and negative anti-DsDNA. After 3 months of treatment, he presented arthralgia, asthenia, anorexia, malar rash and hand cutaneous vasculitis. Laboratory investigation showed normal cell blood count, positive ANA (1/320 homogeneous pattern), positive anti-DsDNA (326.2 UI/mL), complement consumption (C3 79 mg/dL, and C4 10 mg/dL). The other autoantibodies tested, namely anti-histone antibodies, were negative. Within four weeks of adalimumab suspension, rapid reduction of the clinical symptoms and biological parameters was seen and antibodies disappeared after three months.

The third case is a 44 year-old female patient, with an 11-year history of RA treated with adalimumab (40 mg every other week) in association with leflunomide (20 mg/day). At baseline, clinical manifestations suggestive of lupus were absent and ANA and anti-DsDNA were negative. After four years of treatment, she developed photosensitivity, malar rash, disseminated sub-cutaneous lupus rash, asthenia, low grade fever and arthralgia. Laboratory investigation revealed leukopenia ($3560/\text{mm}^3$), ESR 60 mm/h, CRP 55.6 mg/L, positive ANA (1/320, homogeneous pattern), positive anti-dsDNA (233 UI/mL) and positive anti-histone antibody. Complement levels were within normal range and the other antibodies tested were negative. Adalimumab was suspended and after 6 weeks all symptoms disappeared and autoantibodies turned negative. She started golimumab (50 mg/month) without recurrence.

Herein, we reported three rare cases of anti-TNF-induced lupus, two of them induced by adalimumab, which have been very rarely described in literature³.

The three cases described mirror the clinical heterogeneity that these patients can present. Since the raise of autoantibodies during the treatment can occur, and, anti-histone antibodies can be negative, the most important features to identify such patients are the clinical symptoms. It is advisable to stop the drug and, despite some controversy, the switch to other anti-TNF can be done without recurrence.⁵

Bibliografía

1. Takase K, Horton SC, Ganesha A, Das S, McHugh A, Emery P, et al. What is the utility of routine ANA testing in predicting development of biological DMARD-induced lupus and vasculitis in patients with rheumatoid arthritis? Data from a single-centre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1695-9.
2. Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V, Battellino M, et al. Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2013;12:703-8.
3. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R545-51.
4. Brunasso AM, Aberer W, Massone C. Subacute lupus erythematosus during treatment with golimumab for seronegative rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2014;23:201-3.
5. Santiago T, Santiago MG, Rovisco J, Duarte C, Malcata A, da Silva JAP. A case of infliximab-induced lupus in a patient with ankylosing spondylitis: is it safe switch to another anti-TNF- α agent? *Clin Rheumatol*. 2013;32:1819-22.

Rita Fonseca *, Eva Mariz, Miguel Bernardes, Lúcia Costa

Rheumatology Departmente, São João Hospital, Oporto, Portugal

* Corresponding author.

E-mail address: anaritapfonseca@gmail.com (R. Fonseca).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.08.003>
1699-258X/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Presentación de un caso de pseudoxantoma elasticum y lupus eritematoso sistémico: ¿una asociación infrecuente?



A case report of pseudoxanthoma elasticum and systemic lupus erythematosus: An uncommon association?

Sr. Editor:

El Pseudoxantoma elasticum (PXE) es un trastorno hereditario raro que afecta al tejido conectivo, en el que se produce una calcificación progresiva de las fibras elásticas de la piel, membrana de Bruch en la retina y sistema cardiovascular. Su prevalencia en la población general se ha estimado entre 1:25.000-100.000 habitantes, con una ligera predominancia femenina¹. El PXE se manifiesta frecuentemente como lesiones papulosas amarillentas, que pueden confluir y formar placas de morfología irregular con aspecto «en empedrado» debido a que la piel se vuelve más laxa y redundante.

La asociación de esta entidad con otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo es rara. Hasta el momento actual, se han descrito 6 casos asociados a artritis reumatoide²⁻⁵, 2 casos asociados a lupus eritematoso sistémico (LES)⁶ y otro caso asociado a espondilitis anquilosante⁷. A continuación, se describe un caso de PXE en un paciente con LES.

Mujer de 46 años, fumadora activa, diagnosticada a los 28 años de LES que comenzó con un síndrome nefrótico secundario a nefritis lúpica proliferativa difusa tipo IV de la OMS, tratada con micofenolato de mofetilo, con resolución del síndrome nefrótico

y asintomática desde entonces. En una de las revisiones refirió la aparición de lesiones cutáneas asintomáticas en el cuello y las fosas axilares, y el examen físico reveló lesiones papulares de aproximadamente 3 x 7 cm, distribuidas a ambos lados del cuello, amarillentas, laxas, con aspecto de «piel de gallina» (fig. 1), y otras lesiones similares de menor tamaño en las axilas. Se llevó a cabo una biopsia cutánea de una de ellas que mostró la existencia de un elevado número de fibras elásticas fragmentadas en la dermis (fig. 1), hallazgo compatible con PXE. El estudio se completó con un examen de fondo de ojo que no mostró anomalías y una ecografía renal que no mostró hallazgos patológicos.

El PXE es una enfermedad hereditaria del tejido conectivo relacionada con una mutación en el gen ABCC6 localizado en el cromosoma 16p13.1 que codifica la proteína MRP6, la cual forma parte de la familia de proteínas transportadoras transmembrana dependientes de ATP, que se expresan mayoritariamente en el hígado y los riñones. Se han descrito 2 tipos de herencia: autosómica recesiva en el 90% de los casos y autosómica dominante, mucho más rara. La mutación en el gen ABCC6 provoca una ausencia de proteína MRP6, lo que conlleva una acumulación de sustancias con alta afinidad por los tejidos elásticos resultando en distorsión de los depósitos de calcio y fragmentación de fibras elásticas.

Las manifestaciones cutáneas incluyen pápulas amarillentas asintomáticas, de distribución simétrica de inicio en cuello que pueden extenderse a áreas de flexura. A nivel ocular es característica, no patognomónica, la presencia de estrías angioides que representan los depósitos de calcio en la membrana de Bruch, y que pueden causar rotura de vasos sanguíneos, llevando a