

## Leishmaniasis visceral en una paciente con esclerosis múltiple tratada con fingolimod

Ricardo Andrés Zorrilla-Alarcón<sup>ID</sup>, Beatriz Chulvi-Calvo<sup>ID</sup>

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

Recibido: 30/12/2024

Aceptado: 20/01/2025

En línea: 30/04/2025

**Citar como:** Zorrilla-Alarcón RA, Chulvi-Calvo B. Leishmaniasis visceral en una paciente con esclerosis múltiple tratada con fingolimod. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (abril); 10(1): 21-23. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n1a7>.

**Cite this as:** Zorrilla-Alarcón RA, Chulvi-Calvo B. Visceral leishmaniasis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (April); 10(1): 21-23. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n1a7>.

**Autor para correspondencia:** Ricardo Andrés Zorrilla-Alarcón. [ricardoandres.zorrilla@salud.madrid.org](mailto:ricardoandres.zorrilla@salud.madrid.org)

### Palabras clave

- ▷ esclerosis múltiple
- ▷ clorhidrato de fingolimod
- ▷ leishmaniasis visceral

### Resumen

La leishmaniasis visceral es una enfermedad zoonótica transmitida por vectores que puede afectar a pacientes inmunosuprimidos, como aquellos con esclerosis múltiple (EM) que estén con tratamiento inmunomodulador. Presentamos el caso de una mujer de 43 años con EM remitente recurrente, tratada con fingolimod desde hacía 10 años, siendo diagnosticada de leishmaniasis visceral, la cual se confirmó mediante PCR en sangre y biopsia de médula ósea, que reveló la presencia de amastigotes de *Leishmania*. La paciente fue tratada con amfotericina B liposomal, y se mantuvo el tratamiento con fingolimod ajustando la dosis para evitar un rebrote de la EM. La terapia mostró un buen resultado clínico, estabilizando parámetros hematológicos y resolviéndose la hepatoesplenomegalia.

### Keywords

- ▷ multiple sclerosis
- ▷ fingolimod hydrochloride
- ▷ visceral leishmaniasis

### Abstract

Visceral leishmaniasis is a zoonotic vector-borne disease that can affect immunosuppressed patients, such as those with multiple sclerosis (MS) undergoing immunomodulatory treatment. We present the case of a 43-year-old woman with relapsing-remitting MS who had been treated with fingolimod for 10 years and was diagnosed with visceral leishmaniasis. The diagnosis was confirmed through blood PCR and bone marrow biopsy, which revealed the presence of *Leishmania amastigotes*. The patient was treated with liposomal amphotericin B, and the fingolimod treatment was continued at a reduced dose to prevent an MS relapse. The therapy yielded favorable clinical outcomes, stabilizing hematological parameters and resolving hepatosplenomegaly.

### Puntos destacados

- ▷ Este caso destaca la importancia de realizar un diagnóstico temprano de infecciones oportunistas en pacientes con esclerosis múltiple bajo terapia inmunomoduladora, resaltando una estrategia terapéutica equilibrada entre el riesgo de infección y control de la enfermedad, particularmente en áreas endémicas de enfermedades transmitidas por vectores.

### Introducción

La leishmaniasis visceral es una enfermedad transmitida por vectores cuyo reservorio principal son los perros y pequeños mamíferos que han sido infectados por *Phlebotomus* o en algunos casos por *Lutzomyia*. Durante el ciclo replicativo tienen en su aparato digestivo los parásitos que posteriormente son transmitidos a los humanos sanos a través de la picadura del insecto, provocando de esta manera la activación de la inmunidad celular con el sistema monocito macrófago, que fagocita los parásitos, siendo estos reservorios para reinfecciones o recidivas en el paciente usuario de terapia inmunomoduladora. La incidencia anual de leishmaniasis para el año de 2023 en España muestra

una tasa de 0,8 casos por 100.000 habitantes, siendo más afectados los varones con edad mayor de 65 años (IA 6,1 casos por 100.000). De los casos reportados en general, la afectación visceral es la más importante, representando el 52,2 % del total, de los cuales el 50,6 % tuvieron que ser ingresados. La especie que ha sido principalmente identificada es *Leishmania infantum*<sup>1</sup>.

Dentro de los brotes más relevantes presentados en la Comunidad de Madrid se identificó la zona suroeste de la comunidad con incrementos sustanciales de la tasa de incidencia desde 2009 hasta 2012 de 21,54 casos por 100.000 habitantes en el área, siendo su epicentro Fuenlabrada, con tasa de incidencia de 52,99 casos por 100.000 habitantes, reconociendo por primera vez como reservorio activo de enfermedad a la liebre<sup>2</sup>.

Por otra parte, se ha identificado que las terapias biológicas para distintas enfermedades autoinmunes, particularmente aquellas que afectan el sistema nervioso central, han incrementado la incidencia de casos de infecciones oportunistas como leishmaniasis en sus distintas presentaciones, lo que nos obliga a plantearnos la actitud con respecto al tratamiento inmunomodulador ajustando la dosis o suspendiéndola<sup>3</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes

Paciente mujer de 43 años residente en Valdaracete (Comunidad de Madrid) con antecedentes de esclerosis múltiple (EM) remitente recurrente diagnosticada hacía 11 años y que recibía tratamiento con fingolimod desde hacía 10 años, con presentación de un brote precoz en 2017 tras suspensión del tratamiento por deseo genésico. En dicho momento, fue tratada con dosis altas de esteroides durante 3 días y se reinició el fingolimod. Durante el seguimiento ambulatorio se realizaron controles analíticos trimestrales con linfocitos de oscilaban entre 900–1.100 células/mL.

### Enfermedad actual y exploración física

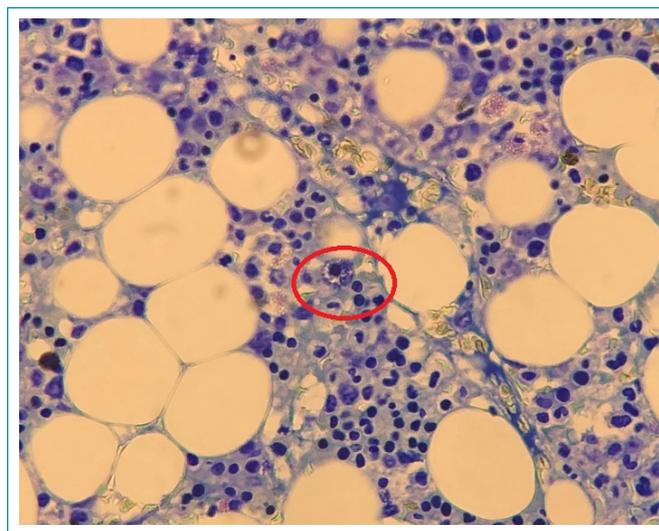
Acudió a nuestro hospital por presentar un cuadro clínico de 4 semanas de evolución consistente en picos febriles matutinos de hasta 39 °C asociados a tiritona, sin presentar sintomatología localizadora (respiratoria, genitourinaria, orofaríngea, gastrointestinal ni ginecológica). A su ingreso en la exploración física destacaba hepatoesplenomegalia sin otros hallazgos relevantes.

### Pruebas complementarias y diagnóstico

Los estudios analíticos documentaron leucopenia de 1.630 (VR 3900-10.200) / $\mu$ l con linfopenia de 300 (1.100-4.500)/ $\mu$ l, hemoglobina 10,6 (VR 12-15,6) g/dL, plaquetas de 68.000 (VR 140.000-370.000)/ $\mu$ l, proteína C reactiva de 65,9 (VR <5) mg/L y procalcitonina de 0,11 ng/mL (**tabla 1**). Se amplió estudio de infecciones virales mediante serología evidenciando CMV igG, Epstein Barr igG positivo, parvovirus igG positivo y VIH negativo. Posteriormente, se amplió estudio con ecocardiograma transtorácico y TC-BODY, con hepatoesplenomegalia sin otros hallazgos relevantes. Ante persistencia sintomática sin orientación diagnóstica se amplió estudio con inmunofenotipo en sangre sin hallar subpoblaciones linfocitarias alteradas.

En cuanto al estudio de perfil autoinmune no se encontraron títulos de valor significativo.

Finalmente, se solicitaron pruebas de enfermedades transmitidas por vectores, con serología *Borrelia* IgG negativo, *Leishmania* IgG positivo, la cual fue confirmada a través de estudio PCR, momento en el cual se realizó biopsia de médula ósea, hallando en esta muestra amastigotes de *Leishmania* (**figura 1**).



**Figura 1.** Tinción de Giemsa biopsia médula ósea. Demarcación del amastigote en rojo.

### Evolución

Se inició tratamiento con amfotericina B liposomal durante 7 días a dosis de 4 mg/kg acorde con las guías de terapéutica antimicrobiana MENSA y, teniendo en cuenta la probabilidad de recidiva, se decidió administración de dosis semanal de amfotericina B liposomal durante 4 semanas. Presentó remisión de la fiebre, normalización de parámetros analíticos y seguimiento en hospital en días posteriores con ecografía de control mostrando resolución de hepatoesplenomegalia.

### Discusión

El papel de la terapia inmunomoduladora en la esclerosis múltiple (EM) es indiscutible, destacándose principalmente por su capacidad para modificar la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, una de sus principales desventajas es el aumento en la incidencia de infecciones oportunistas. Desde la aprobación en 2010 por parte de la FDA del inhibidor del receptor de esfingosina tipo 1 como tratamiento de primera línea para la EM, se ha consolidado como una opción terapéutica relevante. En un metaanálisis reciente conducido por Yang *et al.*<sup>4</sup>, se evidencia su papel en la enfermedad, asumiendo como efectos adversos la bronquitis aguda y los síntomas similares a un cuadro gripal.

Parámetro (valor normal)	16/05/2024	17/05/2024	19/05/2024	21/05/2024	23/05/2024	24/05/2024	12/07/2024	9/09/2024
Leucocitos (3,9 - 10,2 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	1,63	1,86	1,47	1,87	2,30	2,37	2,21	3,70
Neutrófilos (1,5 - 7,7 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	1,0	1,3	0,84	1,0	1,4	1,4	1,2	1,8
Linfocitos (1,1 - 4,5 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,5	1,3
Plaquetas (140 - 370 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L)	68	63	63	72	83	96	79	215
Hemoglobina (12,0 - 15,6 g/dL)	10,8	10,2	10,0	9,7	9,7	10,7	11,8	13,8
Hematocrito (0,35 - 0,45 %)	32,4	31,0	29,6	31,1	31,1	34,0	34,6	40,6
Proteína C reactiva (< 5,0 mg/L)	53,7	46,2	49,8	52,8	57,4	64,2	27,0	< 0,5
GPT (ALT) (< 10 - 49 U/L)	53	48	49	65	76	40	27	18
GOT (AST) (< 37 U/L)	31	27	25	36	43	24	14	17
Fosfatasa alcalina (46 - 116 U/L)	76	83	83	93	114	-	69	77

**Tabla 1.** Analítica durante ingreso y seguimiento ambulatorio.

## Bibliografía

Los moduladores del receptor de esfingosina 1 fosfato, como es el caso del fingolimod, no solamente afectan la respuesta inmune celular y la producción del TNF alfa, sino que también impiden la migración linfocitaria T CCR7 positivos como las células CD8+ *naive*, afectando paralelamente la respuesta Th17 y Th17/Th1 a nivel extra ganglionar, promoviendo infecciones oportunistas del sistema nervioso central<sup>5</sup>.

A fecha de agosto de 2024 se realizó revisión de la literatura científica y se identificaron varios casos de enfermedades oportunistas: un caso de criptococosis meníngea<sup>6</sup> y 3 casos de leishmaniasis visceral, siendo uno de ellos reportado en Grecia en el año 2014<sup>7</sup>, el segundo en Barcelona en el año de 2022<sup>8</sup>, el tercero en el sur de Italia<sup>9</sup>, y 1 caso de leishmaniasis cutánea agresiva en Murcia<sup>9</sup>. En los tres reportes de caso previos se retiró totalmente el fingolimod, hasta la curación completa de la enfermedad. En nuestro caso, dado el antecedente de brote precoz tras la suspensión del fármaco, decidimos disminuir la dosis a la mitad e iniciar el tratamiento con amfotericina B liposomal, y tras mejoría clínica y analítica, se mantuvo dosis habitual.

Teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio en el escenario clínico particular, es importante señalar que aquellos pacientes que presenten diagnóstico de EM y vivan en área endémica de enfermedades transmitidas por vectores, es razonable considerar alternativas de tratamiento.

## Conclusiones

En pacientes que sean usuarios de terapia modificadora de enfermedad para EM y que presenten fiebre, citopenias y/o visceromegalias, es importante realizar un despistaje de enfermedades oportunistas, considerando el mecanismo de acción del medicamento. El tratamiento sistémico una vez identificada la leishmaniasis debe ser precoz. En poblaciones de pacientes con EM que residen en áreas endémicas para enfermedades transmitidas por vectores se deben valorar alternativas de tratamiento. Se requieren estudios adicionales para determinar la actitud con respecto al inmunosupresor, ya sea disminuir la dosis o suspender el tratamiento en paciente con infecciones oportunistas.

## Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. CIBERESP. Informe epidemiológico sobre la situación de la leishmaniasis en España, 2023. Madrid, julio 2024. Accesible en: [https://higieneambiental.com/sites/default/files/images/control-plagas/informe\\_renave\\_leishmania\\_2023.pdf](https://higieneambiental.com/sites/default/files/images/control-plagas/informe_renave_leishmania_2023.pdf) (último acceso mar. 2025).
2. Suárez Rodríguez B, Isidoro Fernández B, Santos Sanz S, Sierra Moros MJ, Molina Moreno R, Astray Mochales J, *et al.* Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2012; 86(6): 555-64. Accesible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272012000600002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272012000600002) (último acceso mar. 2025).
3. Guerra-Amor A, López-González A, Bosch-Nicolau P, Rodríguez-Acevedo B, Zabalza A, Sulleiro E, *et al.* Case report: leishmaniasis in a 33-year-old man with multiple sclerosis. *Am J Trop Med Hyg.* 2022; 107(2): 339-41. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0117> (último acceso mar. 2025).
4. Yang T, Tian X, Chen CY, Ma LY, Zhou S, Li M, *et al.* The efficacy and safety of fingolimod in patients with relapsing multiple sclerosis: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2020; 86(4): 637-45. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14198> (último acceso mar. 2025).
5. Groves A, Kihara Y, Chun J. Fingolimod: direct CNS effects of sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulation and implications in multiple sclerosis therapy. *J Neurol Sci.* 2013; 328(1-2): 9-18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.02.011> (último acceso mar. 2025).
6. Darazam IA, Rabiei MM, Moradi O, Gharehbagh FJ, Roozbeh M, Nourinia R, *et al.* A case of fingolimod-associated cryptococcal meningitis. *Curr HIV Res.* 2022; 20(4): 337-42. doi: <https://doi.org/10.2174/1570162x20666220629124225> (último acceso mar. 2025).
7. Artemiadis AK, Nikolaou G, Kolokythopoulos D, Tegos N, Terentiou A, Triantafyllou N, *et al.* Visceral leishmaniasis infection in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2015; 21(6): 795-96. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458514555788> (último acceso mar. 2025).
8. Williams E, Isles NS, Seemann T, Kilpatrick T, Grigg A, Leroi M, *et al.* Case report: confirmation by metagenomic sequencing of visceral leishmaniasis in an immunosuppressed returned traveler. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(5): 1930-33. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0841> (último acceso mar. 2025).
9. Hernández Clares R, Sánchez Pedreño P, García Vazquez E, Carreón Guarizo E, Meca Lallana JE. Aggressive cutaneous leishmaniasis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurología (Engl Ed).* 2018; 33(5): 348-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.021> (último acceso mar. 2025).