

## REPORTE DE CASO CLÍNICO

# Poliartritis crónica y nódulos subcutáneos, no siempre es artritis reumatoide

María Elisa Acosta de la Vega,<sup>1</sup> Ivonne Quezada López,<sup>1</sup> Nelson William Tapia Cueva,<sup>2</sup> Andrea Lucia Cevallos Guerrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Reumatología Hospital de las Especialidades Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de las Especialidades Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.

**Chronic polyarthritis and subcutaneous nodules are not always rheumatoid arthritis**

### PALABRAS CLAVE

*poliartritis crónica, nódulos subcutáneos, micobacterias atípicas*

### KEYWORDS

*Chronic polyarthritis, subcutaneous nodules, atypical mycobacterium*

### CORRESPONDENCIA

María Elisa Acosta de la Vega  
Hospital de las Especialidades Eugenio Espejo. Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi. 170136. Quito, Ecuador.  
maelisa\_ac@hotmail.com

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

## RESUMEN

**Introducción:** La asociación de poliartritis y nódulos subcutáneos están asociados frecuentemente con artritis reumatoide o enfermedades metabólicas como la gota y con menor frecuencia con otras patologías como amiloidosis, sarcoidosis e infecciones.

**Caso clínico:** Paciente femenina de 57 años con antecedente de lupus eritematoso sistémico en tratamiento con micofenolato y prednisona con poliartritis crónica de manos con nódulos subcutáneos, inicialmente catalogada como artritis reumatoide con mala respuesta a tratamiento a fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) convencionales. En los exámenes complementarios se encontró aumento de reactantes de inflamación, con autoinmunidad negativa, con Rx que no eran compatibles con artritis reumatoide ni gota, por lo que se amplió el estudio y se decidió realizar una biopsia de uno de los nódulos donde se objetivaron cambios granulomatosos, con negatividad para tinción de Ziehl-Neelsen. Se realizó una PCR para micobacterias atípicas, con lo que se logró aislar *mycobacterium marinum* y se inició tratamiento con Claritromicina 500 mg c/12 h + Etambutol 1400 mg diario durante 4 meses, con mejoría significativa.

**Conclusión:** Es importante tener sospechar la infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes con poliartritis sobre todo de manos y nódulos subcutáneos, en particular en pacientes inmunodeprimidos que presentan una forma atípica para artritis inflamatorias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic polyarthritis and subcutaneous nodules are usually associated with rheumatoid arthritis (RA) or gout, and less frequently with sarcoidosis, amyloidosis and bacterial or fungal infections.

**Clinical case:** We present the case of a 57-year-old Ecuadorian woman, living in a tropical climate with personal history of haemolytic anaemia secondary to systemic lupus erythematosus, treated with corticosteroids and mycophenolate for more than 10 years, who was referred with asymmetric chronic polyarthritis of the hands, dactylitis and several subcutaneous nodules diagnosed as RA, with little to non-improvement with conventional disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). She had a high erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein with RF (rheumatoid factor), anti-CCP (antibody Cyclic Citrullinated Peptide antibody) negative, and X-rays with no erosive lesions. Because of this, further investigation was required, therefore a nodule biopsy was performed with granulomatous changes and a negative Ziehl-Neelsen stain. A PCR for atypical mycobacterium was also performed where mycobacterium marinum was isolated. Subsequently, she was started on an antibiotic regimen with clarithromycin, and ethambutol with swelling and pain improvement.

**Conclusion:** It's important to suspect infection by nontuberculous mycobacteria in patients with polyarthritis, especially of the hands and subcutaneous nodules, particularly in immunosuppressed patients who present an atypical form for inflammatory arthritis.

## INTRODUCCIÓN

La poliartritis y nódulos subcutáneos generalmente están asociados con artritis reumatoide (AR) o enfermedades metabólicas como la gota. Sin embargo, existen otras patologías menos frecuentes como amiloidosis, sarcoidosis e infecciones que se deben considerar. A continuación, describimos el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) quien presentó una poliartritis crónica de manos asociada a nódulos subcutáneos, catalogada como AR, con mala respuesta a tratamiento convencional, quien finalmente fue diagnosticada de una infección por micobacterias atípicas.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 57 años, residente en Santo Domingo, con antecedente de anemia hemolítica asociada a LES de 10 años de evolución tratada con corticoesteroides y micofenolato. Es referida al servicio de Reumatología por un cuadro de poliartritis crónica de manos incluyendo interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) y muñecas, dactilitis de varios dedos y múltiples nódulos subcutáneos en el dorso de las manos (Fig. 1). Había sido tratada durante 4 años como AR asociando metotrexate y leflunomida con mala respuesta. Los exámenes complementarios iniciales demostraron una anemia normocítica normocrómica, un aumento de reactantes de inflamación con una velocidad de sedimentación (VSG) de 58 mm/h y una proteína C reactiva (PCR) de 53 mg/l. El estudio de autoinmunidad fue negativo incluyendo Factor Reumatoide (FR), anti-CCP (anti-péptido citrulinado), así como ANA y anti-DNA (al encontrarse el LES en remisión). El estudio del metabolismo fosfo-calcio y ácido úrico fue normal. Se realizaron serologías de hepatitis B, hepatitis C, VIH y QuantiFERON-TB que fueron negativos. Las radiografías AP de manos demostraron una disminución del espacio articular en la 2-4 IFP derechas con lesiones osteolíticas en la primera y segunda falange del 2 a 4 dedo derecho y lesiones císticas tipo apolillado en la primera falange del 5to dedo derecho, sin erosiones (Fig. 2). Debido a que asociaba tos crónica y disnea se realizó una tomografía de tórax donde se encontró un infiltrado perihiliar derecho sin evidencia de adenopatías. Por ende, se descartó AR, gota y sarcoidosis, por lo que se realizó una biopsia de uno de los nódulos donde se reportó quiste asociado a proceso inflamatorio granulomatoso (con necrosis central fibrinoide, histiocitos, células gigantes multinucleadas e infiltrado inflamatorio linfocitario), negativo para malignidad y para tinción de Ziehl-Neelsen. Simultáneamente se realizó un análisis de líquido sinovial donde se obtuvo un recuento de leucocitos de 59500 x mm<sup>3</sup>, con 66% de polimorfonucleares y 34% de monocitos, con tinción Gram negativa e investigación de cristales negativa. Se realizó una PCR para micobacterias atípicas, con lo que se logró aislar mycobacterium marinum mediante método de secuenciación de la región 16S. Con este resultado se inició tratamiento con Claritromicina 500 mg c/12 h + Etambutol 1400 mg diaria durante 4 meses. Dos de los nódulos fueron removidos quirúrgicamente. A los 6 meses la paciente ha mejorado significativamente (Fig. 3) sin nuevos episodios de poliartritis y ni la aparición de nódulos subcutáneos.



**Figura 1.** Fotografía inicial de la paciente en la primera consulta donde se objetiva poliartritis IFP, MCF y muñecas, dactilitis y múltiples nódulos subcutáneos en el dorso de las manos.



**Figura 2.** Rx AP mano derecha donde se objetiva disminución del espacio articular en la 2-4 IFP con lesiones osteolíticas en la primera y segunda falange del 2-4 dedos y lesiones císticas tipo apollillado en la primera falange del 5to dedo, sin erosiones.



**Figura 3.** Fotografía de las manos de la paciente tras haber terminado el tratamiento antibiótico.

## DISCUSIÓN

*Mycobacterium marinum* es una micobacteria no tuberculosa atípica, de crecimiento lento, que se encuentra en el agua fresca o agua de mar.<sup>1</sup> Está asociada con infecciones de la piel y tejidos blandos secundaria a la exposición de piel traumatizada a agua contaminada.<sup>2</sup> Se manifiesta como una linfangitis esporotricoides 2 a 4 semanas tras la exposición, con una presentación nodular en un 60% de los casos lo que se conoce como granuloma de acuario. Raramente existe una infección profunda causando tenosinovitis, osteomielitis o artritis.<sup>3</sup> Las manos y los pies son las áreas más afectadas por ser las zonas más expuestas al trauma, lo que puede llevar a diagnóstico erróneo de AR como en el caso de nuestra paciente. Hsiao et al. reportó 7 casos de artritis séptica causada por *M. marinum* y en todos los casos ocurrió en las pequeñas articulaciones de las manos.<sup>4</sup> También se han descrito casos de infección en pacientes con AR,<sup>5</sup> pero en nuestro caso, la negatividad de anticuerpos y las Rx no erosivas, nos llevaron a descartar esta posibilidad.

El retraso diagnóstico y la inmunosupresión del huésped contribuye a la patogenia invasiva de la infección. En una revisión realizada en 2003 por Lahey, la inmunosupresión fue un componente frecuente en los casos de infección invasiva por *M. marinum*, donde 40% de los pacientes habían recibido infiltraciones con corticoides, 26% corticoides sistémicos y 11% tenían inmunodeficiencias adquiridas o recibían tratamiento quimioterapéutico.<sup>6</sup> En otro estudio se encontró que el uso de inmunosupresores (leflunomida, micofenolato, corticoides sistémicos y anti-TNF) contribuye a la infección por micobacterias no tuberculosas,<sup>7</sup> describiéndose varios casos de infección en pacientes tratados con Adalimumab.<sup>8,9</sup> En nuestro caso la paciente había sido tratada de manera repetida con corticoesteroides y micofenolato por su antecedente de LES durante 6 años previos al inicio de los síntomas y también recibió leflunomida y metotrexate.

El diagnóstico tardío es frecuente con una media de 17 meses desde el inicio de los síntomas, debido a que es una condición que requiere un alto grado de sospecha clínica,<sup>2</sup> lo que se dificulta debido a su baja prevalencia.<sup>10</sup> Además, los métodos diagnósticos tradicionales como la tinción Ziehl-Neelsen son poco efectivos con solo 9% de las biopsias positivas<sup>2</sup> y solo 60-80% de los pacientes con infección secundaria a *M. marinum*, tienen prueba de tuberculina positiva.<sup>3</sup> Por lo tanto, está recomendado realizar cultivos espe-

cíficos (Lowenstein–Jensen), o pruebas de PCR (polymerase chain reaction).<sup>10</sup> Se debe tomar en cuenta que la biopsia se debe cultivar a una temperatura de 30 a 32 °C durante 6 semanas con lo que aumenta la positividad a un 70–80%.<sup>5</sup> Por esta razón, las pruebas de PCR PRA-hsp65 (PCR restriction-enzyme analysis of the hsp65 gene) se consideran el método más rápido y sensible para la identificación de micobacterias no tuberculosas y es especialmente recomendado en casos de infección profunda, severa y diseminada.<sup>10</sup>

El tratamiento óptimo no está establecido. Las lesiones cutáneas suelen resolverse de manera espontánea en un periodo de 1 a 6 años, mientras que las infecciones profundas pueden llevar a daño funcional si el tratamiento no es adecuado.<sup>2</sup> La terapia para lesiones superficiales consiste en monoterapia con cotrimoxazol o doxiciclina, mientras que las lesiones más profundas suelen requerir la combinación antibióticos y desbridamiento quirúrgico. El esquema más frecuente es claritromicina (500 mg/12 h) más etambutol (15 mg/kg/día), con rifampicina (600 mg/día) para osteomielitis o infecciones profundas. Alternativamente a la claritromicina se utiliza azitromicina (250 mg/día), cotrimoxazol (800 mg/12h), doxiciclina (200 mg/día), o quinolonas (ciprofloxacino 500 mg/12 h o levofloxacino 500 mg/día).<sup>10</sup> El tiempo óptimo de tratamiento tampoco está establecido con una gran variación en la literatura, yendo de 6 semanas hasta 1 año.<sup>2</sup> Se considera razonable utilizar 2 fármacos activos durante 3–4 meses (hasta 1–2 meses tras su resolución).<sup>8</sup>

En conclusión, es importante sospechar infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes inmunosuprimidos con poliartritis crónica de manos y nódulos subcutáneos, que presentan una forma atípica para artritis inflamatorias.

## REFERENCIAS

1. Tebruegge M, Curtis N. Mycobacterium marinum infection. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2011;719:201–10. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-0204-6\\_17](http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4614-0204-6_17)
2. Lam A, Toma W, Schlesinger N. Mycobacterium marinum arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(4):817–9.

3. Fabricius S, Fogh H, Jemec GBE, et al. Widespread Mycobacterium marinum infection. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2009;89(1):91–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0539>.
4. Hsiao C-H, Cheng A, Huang Y-T, Liao C-H, et al. Clinical and pathological characteristics of mycobacterial tenosynovitis and arthritis. *Infection* [Internet]. 2013;41(2):457–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-013-0403-5>
5. Schubert N, Schill T, Plüß M et al. Flare or foe? – Mycobacterium marinum infection mimicking rheumatoid arthritis tenosynovitis: case report and literature review. *BMC Rheumatol* [Internet]. 2020;4(1):11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s41927-020-0114-3>
6. Lahey T. Invasive Mycobacterium marinum infections. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003;9(11):1496–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3201/eid0911.030192>
7. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* [Internet]. 2015;70(7):677–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206470>
8. Merino P, Mendieta-Eckert L, Maestro M, et al. Mycobacterium marinum Infection in a Woman Taking Adalimumab. *Infección por Mycobacterium marinum en una paciente en tratamiento con adalimumab*. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)* [Internet]. 2020;111(6):525–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.11.011>
9. Timoney I, Lynch M, Timoney L, Feeney E, Kirby B. Mycobacterium marinum infection contracted from seaweed wrap in a psoriasis patient undergoing treatment with adalimumab. *Dermatol Online J* [Internet]. 2017;23(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5070/d3238036011>
10. Riera J, Conesa X, Pisa J, Moreno J, Siles E, Novell J. Septic arthritis caused by Mycobacterium marinum. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2016;136(1):131–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-015-2358-8>