

Herpes zoster en un paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina

V.M. Navas López, A. Rodríguez Herrera, B. Espín Jaime, A. Pizarro Martín, J.R. Rodríguez Ruiz, I. Delgado Pecellin

Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva Pediátrica. Hospital Infantil Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla

Resumen

La azatioprina (AZA) y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina (6-MP), son los fármacos inmunomoduladores más utilizados en la enfermedad de Crohn (EC). Son bien tolerados, pero no están exentos de efectos secundarios potencialmente graves, como las complicaciones infecciosas que ocurren varios meses después del inicio del tratamiento. El herpes zoster es infrecuente en pacientes con EC en tratamiento con AZA o 6-MP, con una incidencia del 2-3%. No hay casos descritos de herpes zoster en pacientes con EC sin tratamiento inmunomodulador. Ante un caso de herpes zoster, la actitud podría ser iniciar tratamiento con aciclovir tan pronto como aparezcan las lesiones y suspender el tratamiento inmunomodulador durante 2-3 semanas hasta que se conozca la verdadera virulencia del virus de la varicela zoster.

Palabras clave

Azatioprina, 6-mercaptopurina, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, herpes zoster

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio crónico del tracto gastrointestinal, de carácter transmural y discontinuo, que aparece en personas genéticamente predispuestas sobre las que inciden factores ambientales. Alterna brotes de actividad con periodos de remisión. Se ha demostrado la utilidad de la azatioprina y la 6-mercaptopurina en la inducción a la remisión en la EC activa y en el mantenimiento de la remisión⁹.

El herpes zoster es una complicación infrecuente del tratamiento con fármacos inmunomoduladores, que suele tener una evolución favorable y sin secuelas.

Observación clínica

Paciente de 9 años de edad, con EC (L3:A1:B1)¹ de 6 años de evolución, diagnosticada según criterios clínicos, serológicos e

Abstract

Title: Herpes zoster in a patient with Crohn's disease being treated with azathioprine

Azathioprine (AZA) and its active metabolite 6-mercaptopurine (6-MP) are the most widely used immunomodulatory drugs in Crohn's disease. They are well tolerated, although they do have potentially serious side effects. Complications in the form of infections occur several months after the start of treatment. Herpes zoster infection, although uncommon in Crohn's disease patients treated with AZA or 6-MP, can occur, the incidence being 2% to 3%. There have been no reports of herpes zoster infection in Crohn's disease patients who were not being treated with immunomodulatory drugs. In the case of Crohn's disease patients infected with herpes zoster, the recommended treatment is administration of acyclovir and cessation of immunomodulatory therapy for 2 to 3 weeks until the true virulence of the virus is known.

Keywords

Azathioprine, 6-mercaptopurine, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, herpes zoster, shingles

histológicos, en tratamiento en el momento actual con prednisona en pauta descendente, azatioprina desde hace 5 años (2,5 mg/kg/día), mesalazina (50 mg/kg/día) y suplemento nutricional con dieta polimérica. Consulta por lesiones vesiculosas y pruriginosas localizadas en el miembro superior derecho de 2 días de evolución. El día previo a la aparición de las lesiones se quejaba de dolor localizado en el brazo y el antebrazo derechos. No aparecen nuevas lesiones en las últimas horas. Afebril durante todo el proceso. Sin otros síntomas. No refiere cambios en el tratamiento inmunosupresor en las semanas previas. Sin contacto previo con pacientes afectados de varicela.

Antecedentes personales

Vacunado correctamente. Sin alergias medicamentosas conocidas. Varicela a los 2 años de edad. Sin intervenciones quirúrgicas.

Antecedentes familiares

Sin interés.

Exploración física

Peso 30 kg (P₅₀₋₇₅), talla 134 cm (P₅₀₋₇₅), índice de masa corporal (IMC) 16,7 (P₅₀). Buen estado general. Afebril. Consciente y orientado. Normocoloreado e hidratado. Auscultación cardiorespiratoria: eupneico, buena entrada bilateral de aire, tonos cardiacos rítmicos, sin soplos ni rones. Abdomen: blando, depresible, peristaltismo conservado, no doloroso a la palpación superficial o profunda, y sin visceromegalias. Pulsos periféricos palpables y simétricos. Sin petequias. Lesiones vesiculosas, algunas en fase de costra, distribuidas exclusivamente por la cara externa del miembro superior derecho.

Pruebas complementarias

Leucocitos $7,04 \times 10^9/L$, neutrófilos 65,9%, linfocitos 16,6%, monocitos 12,9%, eosinófilos 3,89%, hemoglobina 118 g/L, hematocrito 34,9%, plaquetas $293 \times 10^9/L$.

Glucosa 80 mg/dL, urea 19 mg/dL, creatinina 0,44 mg/dL, proteínas totales 7,5 g/L, GOT 30 U/L, GPT 36 U/L, GGT 11 U/L, colinesterasa 10.419 U/L, bilirrubina total 0,32 mg/dL, fosfatasa alcalina 218 U/L, colesterol 161 mg/dL, triglicéridos 78 mg/dL, VSG 12,0 mm/h, alfa-1-glicoproteína ácida 82 mg/dL. Estudio de coagulación: INR 0,85; TPTA 1,0, albúmina 3,5 g/L, alfa-1 globulinas 0,4 g/L, alfa-2 globulinas 1,0 g/L, betaglobulinas 1,0 g/L, gammaglobulinas 1,6 g/L, albúmina/globulinas 0,9, amilasa 145 U/L.

Radiografía de tórax: normal.

PCDAI²: 0.

Evolución

La situación clínica y analítica del paciente, la escasa extensión de las lesiones y la ausencia de aparición de nuevas lesiones, junto con la buena accesibilidad al centro por parte de la familia y la confianza en su pediatra de atención primaria para llevar a cabo controles diarios del paciente, nos permitió iniciar tratamiento en el domicilio con aciclovir 800 mg oral cada 6 horas durante 2 semanas. No se suspendió el tratamiento con azatioprina, aunque sí el tratamiento esteroideo, dado que la dosis ya era muy baja. La evolución clínica fue favorable, con remisión completa de todas las lesiones en los 15 días siguientes. No desarrolló neuralgia postherpética.

Discusión

La azatioprina (AZA) y su metabolito activo, la 6-mercaptopurina (6-MP), son los fármacos inmunomoduladores más frecuentemente utilizados en los pacientes con EC³. Sus efectos secundarios pueden dividirse en tres grandes grupos:

1. Mielosupresión (pancitopenia cuya manifestación más frecuente es la leucopenia).
2. Efectos secundarios a corto plazo, generalmente en las primeras semanas de tratamiento, como pancreatitis, hepatitis, colestasis, disfunción hepática y reacciones alérgicas.

3. Efectos secundarios a largo plazo, entre los que destacan las infecciones (citomegalovirus, herpes zoster, hepatitis A y B, e infecciones bacterianas, como abscesos hepáticos, neumonía, flebitis séptica, etc.)⁴⁻¹³.

El virus varicela zoster, virus ADN de la familia *Herpesviridae*, se torna latente en los ganglios dorsales tras la primoinfección manifestada como varicela. La reactivación da lugar al herpes zoster (incidencia de 1,5/1.000/año)¹⁴, que, clínicamente, aparece como lesiones vesiculosas agrupadas en uno o, con menos frecuencia, dos dermatomas adyacentes; contrariamente a lo que ocurre en adultos, el zoster en los niños se asocia con menos frecuencia a dolor localizado, hiperestésias, prurito y febrícula. El exantema es leve, con desarrollo de lesiones nuevas durante pocos días. La neuralgia postherpética es muy rara en los niños¹⁵.

Este carácter benigno del zoster tiene matices diferentes en niños bajo tratamiento inmunosupresor-inmunomodulador, y hay que considerarlo una enfermedad potencialmente grave. La incidencia de herpes zoster en pacientes bajo tratamiento inmunomodulador es baja (2-3%)^{16,17}. No hay casos descritos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal sin tratamiento inmunosupresor. Tampoco se ha demostrado mayor incidencia de infecciones postoperatorias en pacientes con AZA o 6-MP sometidos a cirugía electiva¹⁸.

No hay una pauta unánime de actuación ante un paciente con herpes zoster en tratamiento inmunomodulador, probablemente debido a los pocos casos existentes y a la distinta expresividad clínica y localización de las lesiones. El tratamiento inmunomodulador se mantiene en el 25-50% de los pacientes^{16,19}, y se suspende en los casos de diseminación generalizada, afección cerebral, facial y ocular²⁰.

Quizás, una actitud prudente sería iniciar tratamiento con aciclovir tan pronto como aparezcan las lesiones y suspender el tratamiento inmunomodulador durante 2-3 semanas hasta que conozcamos la verdadera virulencia del virus varicela zoster¹⁶.

Bibliografía

1. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein CH, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19 Suppl A: 5-36.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12(4): 439-447.
3. Suárez L, Fuentes D. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. 1.ª ed. Madrid: Ergón, 2004; 177-191.
4. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 1.699-1.708.

5. Su C, Lichtenstein G. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004; 33: 209-234.
6. Warman J, Korelitz B, Fleisher M, Janardhanam R. Cumulative experience with short and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2003; 37(3): 220-225.
7. O'Brien JJ, Bayless T, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1991; 101: 39-46.
8. Escher JC, Taminiu JA, Nieuwenhuis EE, Buller HA, Grand RJ. Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence. *Inflamm Bowel Dis.* 2003; 9: 34-58.
9. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD000545.
10. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94(11): 3.254-3.257.
11. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Norreagaard P, Gronbaek K, Fallingborg J. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(11): 1.147-1.152.
12. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998; 115: 813-821.
13. Matsuda K, Watanabe T, Abo Y, et al. Severe complications of ulcerative colitis after high-dose prednisolone and azathioprine treatment. *J Gastroenterol.* 1999; 34: 390-394.
14. Petursson G, Helgason S, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Herpes zoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17: 905-908.
15. Myers M, Stanberry L. Virus varicela-zoster. En: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editores. *Nelson. Tratado de pediatría.* Madrid: McGraw Hill, 2000; 1.067-1.072.
16. Korelitz B, Fuller S, Warman J, Goldberg M. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 424-426.
17. Kader H, Mascarenhas M, Piccoli D, Stouffer N, Baldassano R. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999; 28: 54-58.
18. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003; 125: 320-327.
19. Bernal I, Doménech E, García-Planella E, Cabré E, Gassull MA. Infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor. *Gastroenterol Hepatol.* 2003; 26(1): 19-22.
20. Mouzas IA, Greenstein AJ, Giannadaki E, Balasubramanian S, Manousos ON, Sachar DB. Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 1.534-1.537.