

Infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor

I. Bernal, E. Domènech, E. García-Planella, E. Cabré y M.A. Gassull

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

RESUMEN

Los fármacos inmunosupresores (azatioprina, metotrexato) se emplean cada vez con más frecuencia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El uso de inmunosupresores se asocia a un mayor riesgo de infecciones oportunistas, siendo las más frecuentes las causadas por citomegalovirus y virus de la varicela-zoster.

Presentamos 4 casos de infección oportunista por virus de la familia *Herpesvirus* en pacientes afectados de enfermedad de Crohn que recibían tratamiento inmunosupresor con azatioprina para el control de su enfermedad. Asimismo, se revisa la bibliografía existente al respecto.

Dos pacientes presentaron varicela cutánea complicada con neumonía y esofagitis, respectivamente, un paciente herpes zoster cutáneo y el restante una neumonía fatal posiblemente causada por *Herpesvirus*. En los tres primeros el curso evolutivo de la infección fue favorable tras suspenderse el tratamiento inmunosupresor e iniciarse tratamiento con aziclovir.

El tratamiento con azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn condiciona un mayor riesgo de infección oportunista por *Herpesvirus*. Sin embargo, y en ausencia de otros factores que incrementen el estado de inmunosupresión, ésta suele presentar una evolución benigna con tratamiento antiviral específico.

OPPORTUNISTIC INFECTIONS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE UNDERGOING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

Immunosuppressive agents (azathioprine, methotrexate) are increasingly being used in the treatment of inflammatory bowel disease. The use of immunosuppressive agents is associated with a greater risk of opportunistic infections, the most frequent of which are those caused by cytomegalovirus and varicella zoster virus.

We present four cases of opportunistic infections due to *Herpesviruses* in patients undergoing immunosuppressive treatment with azathioprine for Crohn's disease. We also review the literature published on this topic.

Two patients presented cutaneous varicella complicated by pneumonia and esophagitis respectively, one patient had cutaneous herpes zoster and the other had fatal pneumonia possibly caused by the *Herpesvirus*. In the first three the clinical course of the infection was favorable after withdrawing immunosuppressant treatment and initiating treatment with aciclovir.

In patients Crohn's disease azathioprine treatment increases the risk of opportunistic infection by *Herpesvirus*. However, in the absence of other factors that increase immunosuppression, these infections usually have a benign course with specific antiviral therapy.

INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos inmunosupresores, cada vez más frecuente en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), condiciona un mayor riesgo de infecciones por gérmenes habituales u oportunistas, aumentando la morbilidad de las mismas. Entre éstas, las infecciones virales son las más frecuentes, destacando las causadas por citomegalovirus (CMV) y virus de la varicela-zoster (VVZ). Aunque generalmente estas infecciones no suelen seguir una mala evolución, se han publicado algunos casos fatales en pacientes con EII bajo tratamiento inmunosupresor¹⁻⁶.

Se presentan 4 casos de infección oportunista por *Herpesvirus* en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) que recibían tratamiento con azatioprina (AZA).

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Mujer de 40 años, con EC ileocólica (de 5 años de evolución), que recibía tratamiento con AZA (2,2 mg/kg/día) desde hacía 2 años. Consultó por presentar una erupción

Correspondencia: Dr. M.A. Gassull.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Carretera del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.

Correo electrónico: mgassull@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 7-6-2002; aceptado para su publicación el 29-8-2002.

el tratamiento con AZA. La biopsia de la lesión esofágica reveló una inflamación aguda y focos de necrosis en el epitelio de superficie, sugestivo de infección viral. El paciente evolucionó favorablemente, reiniciando el tratamiento inmunosupresor.

Caso 3

Varón de 31 años, con EC ileocólica de 12 años de evolución que desde hacía 4 años seguía tratamiento con AZA (2 mg/kg/día) por corticodependencia. El paciente presentaba, desde hacía 48 h, lesiones vesículo-costrosas, pruriginosas y dolorosas en el muslo izquierdo, compatibles con herpes zoster. El hemograma y la bioquímica sanguínea fueron normales. La radiografía de tórax no revelaba alteraciones. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso, con buena evolución a pesar de seguir bajo tratamiento inmunosupresor.

Caso 4

Paciente de 75 años, diagnosticada de EC ileal 5 meses antes a raíz de una hemicolectomía derecha por hemorragia digestiva baja masiva. El estudio histológico de la pieza quirúrgica evidenció múltiples angiodisplasias en el colon ascendente y lesiones sugestivas de EC en el rodete ileal. Durante el postoperatorio presentó una fistula enterocutánea, sin respuesta a la nutrición parenteral y a la antibterapia, iniciándose tratamiento con AZA (2,3 mg/kg/día) y esteroides sistémicos. Tres semanas después consultó por fiebre de 48 h de evolución acompañada de escalofríos, dolor abdominal, náuseas y vómitos. La paciente estaba febril, con subcrepítantes en la base pulmonar izquierda, siendo normal el resto de la exploración física. En el hemograma destacaban $17.100 \times 10^9/l$ leucocitos (79% neutrófilos, 6% linfocitos, 9% monocitos, 3% bandas). En la bioquímica sanguínea destacaba albúmina 22 g/l, proteínas totales 45 g/l, FA 178 U/l y GGT 446 U/l. En el sedimento de orina se obtuvieron 80 leucocitos/campo. La radiografía de tórax evidenció un pinzamiento del seno costofrénico izquierdo. La TAC abdominal descartó la existencia de colecciones intraabdominales. Se inició tratamiento con cefalosporinas y se suspendieron los esteroides y la AZA. Dada su mala evolución, se cambió la cobertura antibiótica por amikacina e imipenem. En control radiológico posterior se apreció la aparición de un patrón alveolar bilateral. La citología del lavado broncoalveolar fue sugestiva de infección viral, probablemente por *Herpesvirus* (fig. 2). A pesar de tratamiento con ganciclovir intravenoso, la paciente falleció a los 6 días del ingreso. Los hemocultivos, los cultivos de esputo y del lavado broncoalveolar, las serologías y antigenurias de estudio de neumonía, la serología para VIH, la antigenemia de *Aspergillus*, la baciloscoopia y el cultivo de Löwenstein de esputo fueron negativos.

DISCUSIÓN

El uso de inmunosupresores para el control de diversas enfermedades de naturaleza autoinmune (asma bronquial,

Fig. 1. Radiografía de tórax postero-anterior en la que se observa una afeción retículo-nodular bilateral compatible con neumonía varicelosa.

cutánea vesículo-costrosa generalizada y fiebre de 38 °C, de 4 días de evolución. En la exploración física sólo destacaban crepitantes bibasales a la auscultación respiratoria. En la analítica destacaba $2.700 \times 10^9/l$ leucocitos (50% neutrófilos, 32% linfocitos, 12% bandas), $67.000 \times 10^9/l$ plaquetas y GOT 53 U/l. La radiografía de tórax evidenció un aumento de la densidad bilateral, con un patrón alveolar compatible con neumonía varicelosa (fig. 1), constatándose una discreta hipoxemia (pO_2 73 mmHg) en la gasometría arterial. Se suspendió el tratamiento inmunosupresor y se inició aciclovir intravenoso durante 14 días. El cultivo de esputo, las serologías de *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella* y *Mycoplasma*, las antigenurias de *Legionella* y neumococo y la serología (IgG) contra VVZ fueron negativos. La evolución fue favorable, normalizándose la biología hepática y la cifra de plaquetas y con resolución radiológica a las 6 semanas, reiniciándose el tratamiento con AZA.

Caso 2

Varón de 32 años, afectado de EC ileal (de 5 años de evolución), al que se había practicado resección ileal 3 años más tarde por cuadros suboclusivos e iniciando posteriormente tratamiento inmunosupresor con AZA (2,5 mg/kg/día) como prevención de la recurrencia posquirúrgica. El paciente presentaba fiebre de 38 °C de 72 h de evolución, epigastralgia irradiada a ambos hipocondrios y aparición de lesiones cutáneas generalizadas eritematosas en las últimas 24 h. En la exploración física sólo destacaba dolor a la palpación en el epigastrio y lesiones cutáneas generalizadas vesiculares y de base eritematosa. En la analítica destacaban $2.500 \times 10^9/l$ leucocitos (80% neutrófilos, 10% linfocitos, 10% monocitos) y GOT 71 U/l. La radiografía de tórax no evidenció condensaciones. Se le practicó una fibrogastroskopía, que puso de manifiesto una lesión vesiculosa en la hipofaringe y una lesión erosiva de unos 3 mm en tercio superior esofágico. Bajo la orientación de varicela con probable afeción esofágica se inició tratamiento con aciclovir intravenoso y se suspendió

enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis) es cada día más frecuente. Su mecanismo de acción implica un aumento en la prevalencia y morbimortalidad por infecciones, no sólo por gérmenes habituales sino también por oportunistas⁷. La inmunosupresión puede, además, atenuar las manifestaciones clínicas e interferir en la interpretación de los tests diagnósticos, retrasando el diagnóstico y empeorando el pronóstico de la infección⁸.

Por otra parte, la propia enfermedad subyacente puede favorecer el desarrollo de infecciones. Por este motivo, un mismo tratamiento inmunosupresor se asociará a una mayor o menor susceptibilidad a infecciones según la enfermedad de base⁹. En el caso de la EII, además de la utilización habitual de inmunosupresores¹⁰ pueden existir diversos factores que aumentan el riesgo de infecciones. Localmente, los cambios inflamatorios de la mucosa intestinal podrían favorecer la sobreinfección por *Salmonella*, *Clostridium*^{11,12} o CMV¹³. La elevada incidencia de malnutrición energético-proteica en la EII facilita, asimismo, el desarrollo de infecciones¹⁴. Por último, en estos pacientes es habitual la utilización de esteroides, no considerados como inmunosupresores convencionales.

Present et al¹⁵ notificaron una incidencia de infecciones del 7% en pacientes con EII bajo tratamiento con 6-mercaptopurina, siendo más frecuentes las infecciones virales, especialmente por VVZ y CVM. Korelitz et al¹⁶ hallaron una elevada incidencia de herpes zoster (aunque de evolución habitualmente favorable) en un grupo de pacientes de características similares, mientras que el riesgo de varicela fue reducido, siendo más frecuente en jóvenes bajo tratamiento esteroideo. Por último, Mouzas et al¹⁷ describieron 4 casos de varicela en pacientes con EII e inmunosupresión farmacológica, todos ellos de evolución favorable independientemente de recibir o no tratamiento específico. A pesar de ello, estos autores recomendaban instaurar tratamiento antiviral y retirar el tratamiento inmunosupresor para evitar complicaciones. De los 8 casos de infección por VVZ en pacientes con EII y tratamiento con AZA o esteroides publicados hasta la actualidad, sólo tres han resultado mortales^{1-3,17,18}.

Los 4 casos que presentamos, sobre una población en nuestro centro de alrededor de 200 pacientes con EII bajo tratamiento con AZA, representan una incidencia aproximada del 2%. En la presente serie, todos los pacientes seguían tratamiento inmunosupresor con AZA a las dosis habitualmente empleadas en EII (entre 2 y 2,5 mg/kg/día). Los dos primeros casos presentaban leucopenia marcada en el momento del diagnóstico de la infección. Sin embargo, los controles hematológicos previos en los 4 pacientes eran correctos. Probablemente la propia infección viral justificaría esta alteración analítica. Tres pacientes presentaron manifestaciones sistémicas de la infección por *Herpesvirus* (dos neumonía, uno esofagitis y alteración de la biología hepática en estos 3 pacientes), lo que motivó la retirada del tratamiento inmunosupresor en todos ellos. Únicamente en el caso 3, y por tratarse de un infección leve, exclusivamente cutánea, sin afección sistémica, el paciente siguió con el tratamiento inmunosupresor, evolu-

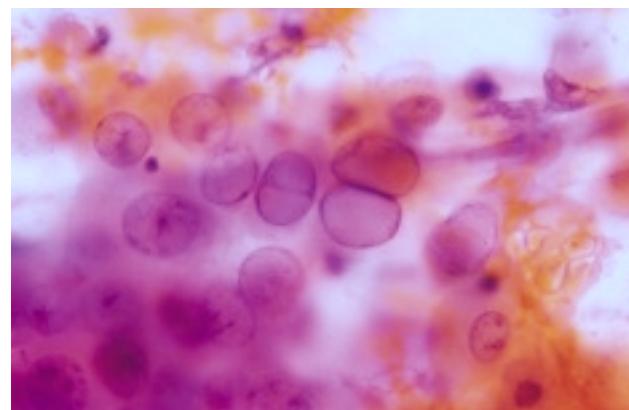


Fig. 2. Núcleos con aspecto de vidrio esmerilado, con marginalización de la cromatina y amoldamiento de las membranas nucleares (Papanicolaou, $\times 1.000$).

TABLA I. Presentación clínica y evolución de los pacientes

Caso	Edad (años)	Tratamiento previo	Cuadro clínico	Retirada AZA	Evolución
1	40	AZA	Fiebre Lesiones cutáneas (varicela) Neumonía Leucopenia Aumento GOT	Sí	Resolución
2	32	AZA	Fiebre Lesiones cutáneas (varicela) Esofagitis Linfopenia Aumento GOT	Sí	Resolución
3	31	AZA	Lesiones cutáneas (zoster)	No	Resolución
4	75	AZA Prednisona	Fiebre Dolor abdominal Náuseas y vómitos Neumonía Aumento fosfatases alcalinas y GGT	Sí	Fallecimiento

AZA: azatioprina.

cionando favorablemente (tabla I). En todos los casos se inició tratamiento antiviral intravenoso con aciclovir a dosis de 10 mg/kg/día durante 14 días. La única paciente que falleció presentaba ciertas singularidades respecto al resto de casos; su edad avanzada, el empleo simultáneo de corticoides, la demora en el diagnóstico y su peor estado nutricional pudieron ser más determinantes de su mala evolución que el tratamiento inmunosupresor, iniciado tan sólo 3 semanas antes. Se sabe que el desarrollo de infecciones en pacientes que reciben AZA está en relación con la acumulación de metabolitos activos en el interior de los glóbulos rojos, para lo que son necesarios largos períodos de tratamiento (meses, años)¹⁹.

La infección por VVZ es una complicación infrecuente en pacientes con EII bajo tratamiento inmunosupresor. Aunque su curso suele ser favorable, ciertas medidas preventivas pueden ser útiles para disminuir su incidencia y gravedad. Algunos autores aconsejan descartar un posible contacto reciente con el virus antes de iniciar el trata-

miento inmunosupresor y, en caso de existir, retrasar su inicio hasta como mínimo 3 semanas después del contacto¹⁷. Una vez instaurado el tratamiento inmunosupresor deben evitar la exposición a pacientes con enfermedades exantemáticas y, en caso de ocurrir, se dispone de gammaglobulina específica (debe administrarse en los primeros 4 días). La vacuna varicelosa, por contener virus atenuados, no está indicada en inmunodeprimidos por el riesgo de desarrollar la enfermedad.

El diagnóstico de infección por VVZ es principalmente clínico, y puede confirmarse mediante pruebas serológicas basadas en la respuesta del huésped, siendo la más empleada la prueba de anticuerpo fluorescente para antígeno de membrana (FAMA).

El tratamiento antiviral de elección es aciclovir (10 mg/kg/8 h) intravenoso durante 7-14 días y debe iniciarse en las 24-72 h posteriores a la aparición del exantema. Aciclovir ha demostrado disminuir el riesgo de diseminación y reducir la morbilidad de la infección por VVZ en pacientes inmunodeprimidos. En caso de resistencia o mala evolución clínica, la alternativa es foscarnet (40 mg/kg/8 h i.v. durante 10 días)^{20,21}.

Creemos aconsejable la suspensión del tratamiento inmunosupresor durante 2-3 semanas hasta establecer la virulencia de la infección y valorar, según su severidad y la de la propia EII, la reintroducción o no del tratamiento inmunosupresor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergara M, Brullet E, Campo R, Calvet X, Blanch L. Infección fulminante por herpes varicela zoster en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:47.
2. Keene JK, Lowe DK, Grosfeld JL, Fitzgerald JF, Gonzales-Crussi F. Disseminated varicella complicating ulcerative colitis. *JAMA* 1978;239:45-6.
3. Deutsch DE, Olson AD, Dickinson CJ. Overwhelming varicella pneumonia in a patient Crohn's disease with 6-mercaptopurine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;20:351-3.
4. Francois-Dufresne A, Garbino J, Ricou B, Wunderli W. ADRS caused by herpes simplex virus pneumoniae in a patient with Crohn's disease: a case report. *Intensive Care Med* 1997;23: 345-7.
5. Garrido Serrano A, Pérez Martín F, Guerrero Egea FJ, Galbarro Muñoz J, Palomo Gil S. Mononucleosis infecciosa mortal durante el tratamiento con azatioprina en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23:7-8.
6. Posthuma EFM, Westendorp RGJ, van der Sluys Veer A. Fatal infectious mononucleosis: a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 1995;36:311-3.
7. Fauci AS, Randall K. Immunoregulatory agents. En: Kelley WN, Harris DE, Ruddy S, Sledge CB, editores. *Textbook of Rheumatology*. 4.^a ed. Philadelphia: Saunders, 1993; p. 797-821.
8. Losa García LE, Ramos Casals M, Font Franco J, Miró Meda JM. Infecciones en pacientes con inmunosupresión farmacológica. *Medicine* 1998;7:3844-8.
9. Stuck AE, Minder CE, Fery FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:677-90.
10. Sandborn WJ. A review of immune modified therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996;91:423-33.
11. Szilagyi A, Gerson M, Mendelson J, Yusuf NA. *Salmonella* infections complicating inflammatory disease. *J Clin Gastroenterol* 1957;7:251-5.
12. Trnka YM, Lamont JT. Association of *Clostridium difficile* toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981;80:693-6.
13. Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053-6.
14. O'Sullivan MA, O'Morain CA. Nutritional therapy in Crohn's disease. *Infl Bowel Dis* 1998;4:45-53.
15. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-mercaptopurine in the management of the inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
16. Korelitz BI, Fuller SR, Warman JI, Goldberg MD. Shingles during the course of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:424-6.
17. 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;9:1534-7.
18. Triantafyllidis JK, Cherakkal P, Papalouca E, Barbatzis Ch, Coovodis V. Severe infection by varicella virus in an adult with ulcerative colitis: favorable response to acyclovir treatment. *Hell J Gastroenterol* 1995;8:71-3.
19. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999;117:527-35.
20. Stover BH, Bratcher DF. Varicella-zoster virus: infection, control, and prevention. *Am J Infect Control* 1998;26:369-84.
21. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infection. A guide to treatment. *Drugs* 1999;57:187-206.