

Cartas al Director

Síndrome mononucleósico de etiología múltiple en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina

Palabras clave: Crohn. CMV. Epstein-Barr. Azatioprina.

Key words: Crohn. CMV. Epstein-Barr. Azathioprine.

Sr. Director:

Los inmunosupresores son una herramienta útil en la enfermedad inflamatoria intestinal. A pesar de que la asociación con infecciones está establecida, no está clara la actitud a tomar de cara al tratamiento e implicaciones futuras pronósticas (1).

Caso clínico

Presentamos una mujer de 18 años de edad con enfermedad de Crohn íleo cólica, que debutó con perforación intestinal obligando a una resección quirúrgica urgente. Entonces inicia tratamiento con azatioprina como profilaxis de recidiva postquirúrgica. Tras 5 meses de tratamiento inmunosupresor sin complicaciones, la paciente está asintomática hasta que comienza con síndrome febril prolongado de 2 semanas de duración, sin clínica digestiva, pero con adenopatías múltiples así como hepatoesplenomegalia.

Se realiza ecografía que confirma las organomegalias y descarta abscesos o afectación en el área de la anastomosis. Se realiza colonoscopia que muestra una anastomosis con algún afta aislada, sobre mucosa eritematosa descartándose cuerpos de inclusión en las biopsias ni presencia de virus en el análisis por PCR del tejido. Analíticamente destacaba una alteración de transaminasas (GOT 90 U/l, GPT 74 U/l, GGT 144 U/l FA 153

U/l LDH 1465 U/l), y una linfocitosis relativa en un principio que a la semana evoluciona a una leucopenia. En el estudio microbiológico se recogen hemocultivos persistentemente negativos, un Mantoux, Booster y Rx tórax normales. Al comprobar las serologías se diagnostica a la paciente de síndrome mononucleósico secundario a infección por CMV y EBV, al encontrarse unos anticuerpos heterófilos y una IgM frente a VCA (proteína de la cápside) positiva así como una IgM y una antigenemia del CMV también positivas. Se inicia tratamiento con ganciclovir y se suspende la azatioprina. Aun así la fiebre tarda en remitir una semana más, con posterior normalización analítica y sin más incidentes en el seguimiento introduciendo la azatioprina 1 mes después.

Discusión

La azatioprina ha demostrado ser uno de los inmunomoduladores más útiles en la enfermedad inflamatoria intestinal, acumulándose una gran experiencia en cuanto a efectos secundarios se refiere. El más conocido es la susceptibilidad a las infecciones, predominantemente virales (incidencia del 10%) (2). A destacar el EBV, no sólo por el síndrome mononucleósico secundario, sino también por la capacidad para integrarse en el genoma de los linfocitos B favoreciendo el desarrollo de tumores linfoproliferativos (3). La infección por CMV es común en la población, cursando de manera asintomática en la mayoría de los casos. Su reactivación durante el tratamiento con corticoides está descrita, no así en el tratamiento con azatioprina (4), encontrándose antigenemia positiva, pero raramente enfermedad colónica (5,6), y más raro aún, manifestaciones extracolónicas.

Nuestro caso es interesante por manifestarse una coinfección por dos de los virus más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos (CMV y EBV), no habiéndose encontrado casos en la literatura de coinfección en la enfermedad inflamatoria intestinal. Ambos suelen cursar de modo paucisintomático, mostrándose fiebre autolimitada y resolución espontánea en corto espacio de tiempo. Tan sólo hay publicados 8 artículos de infección

por EBV en tratamiento con azatioprina, de los cuales sólo 4 de ellos se comportaron de modo atípicamente agresivo. En cuanto al CMV raramente se desarrolla como una infección extracolónica o en pacientes en remisión sin tratamiento corticoideo prolongado (5).

La manera de actuar en estos casos no está establecida.

Primero: la necesidad de tratamiento antiviral. Es intuitivo decir que en pacientes con cuadros prolongados, leucopenia progresiva, o franco quebrantamiento, el tratamiento permitiría probablemente coartar un cuadro de otro modo fatal.

Segundo: ¿azatioprina sí o no? Si volvemos a guiarnos de la intuición que no de la evidencia científica inexistente (tan sólo casos clínicos aislados) (1), si el comienzo del efecto se demora 2-3 meses, la ausencia de este se demoraría igualmente tras la suspensión, pero, ante una infección grave diseminada, también sería mandatorio retirar la medicación que esta haciendo inútil la defensa frente a dicho evento. Tercero: ¿cuánto tiempo? En esto ni siquiera los casos publicados se ponen de acuerdo, pues no sólo intentamos con ello superar la infección, sino también impedir la integración en el DNA leucocitario, impidiendo así la oncogénesis.

En conclusión la actitud a tomar está por resolverse siendo necesarios estudios que concluyan la importancia de la oncogénesis, la manera de evitarla y el control del cuadro infeccioso en sí, determinando el tratamiento adecuado, la duración y los controles posteriores necesarios.

M. Villafuela Cives, E. Moya Valverde, J. de Manuel Moreno, A. Sandoval Martínez e I. Beceiro Pedreño

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Bibliografía

1. Bargalló A, Carrión S, Domènech E, Arévalo JA, Mañosa M, Cabré E, et al. Infectious mononucleosis in patients with inflammatory bowel disease under treatment with azathioprine. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 289-92.
2. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 134: 929-36.
3. Van Biervliet S, Velde SV, De Bruyne R, De Looze D, De Vos M, Van Winckel M. Epstein-Barr virus related lymphoma in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2008; 71: 33-5.
4. Bernabeu-Wittel M, Naranjo M, Cisneros JM, Cañas E, Gentil MA, Algarrá G, et al. Infections in renal transplant recipients receiving mycophenolate versus azathioprine-based immunosuppression. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 173-80.
5. Domènech E, Vega R, Ojanguren I, Hernández A, García-Planella E, Bernal I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: A prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008 (en prensa).
6. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-7.