

Infecciones virales herpéticas en pacientes con nefropatía lúpica en tratamiento con micofenolato mofetil

Claudia Yuste, Daniel Barraca, María A. Goicoechea, María S. García de Vinuesa, Enrique Niembro, Paloma Borregón, José Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2011;4(3):45-9

doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Mar.10282

RESUMEN

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tratados con inmunosupresión. El micofenolato mofetil (MMF) es un fármaco usado con amplia experiencia en el trasplante renal. En los últimos años, el MMF ha demostrado mejores resultados que otros inmunosupresores (como la ciclofosfamida) en terapias de inducción y mantenimiento para la nefritis lúpica (NL), tanto en efectividad como en seguridad. La infección más frecuente en pacientes con NL que reciben MMF es el herpes zóster (VVZ); estos resultados parecen estar asociados a una disminución en la inmunidad celular, que tanto el MMF como el LES originan. Presentamos dos casos de pacientes que, estando bajo tratamiento con MMF por una NL proliferativa, desarrollaron infecciones por herpesviridae (varicela-zóster diseminada y por citomegalovirus). Ambos recibieron tratamiento antiviral intravenoso, por lo que se retiró el MMF, presentando una buena respuesta con recuperación completa y sin secuelas.

Palabras clave: Micofenolato. Nefritis lúpica. Varicela-zóster. Citomegalovirus. Inmunosupresores.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que los pacientes inmunosuprimidos están expuestos a una mayor probabilidad de presentar diversas infecciones. Hasta ahora, está bien documentado en la literatura médica que la familia de los herpesvirus es la responsable de la mayoría de los casos de infecciones virales en los pacientes inmunodeprimidos portadores de trasplante renal^{1,2}. Dentro de los herpesvirus, es el citomegalovirus (CMV) el que presenta mayor incidencia de infección². Sin embargo, son pocos los estudios que inciden sobre la presencia de infecciones asociadas a inmunosupresión en el lupus eritematoso sistémico (LES)³.

A continuación, presentamos dos casos clínicos de pacientes con nefritis lúpica (NL) que recibían tratamiento con micofenolato mofetil (MMF) y que han presentado complicaciones infecciosas por herpesvirus.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Mujer diagnosticada de LES en 2006 a la edad de 31 años, por un cuadro cutáneo-articular, que recibe inicialmente tratamiento con antipalúdicos, azatioprina (AZA) y prednisona (PRD). Desde junio de 2008 destaca deterioro del estado general, con astenia, reaparición de artralgias, consumo de complemento y proteinuria por lo que, en octubre de 2008, el servicio de reumatología solicita uso compasivo de rituximab como tratamiento. En marzo de 2009 presenta un brote en el que se deteriora la función renal asociado a proteinuria (tabla 1). Se le realiza una biopsia renal (figura 1), que demuestra la afectación difusa e irregular de los glomérulos con incremento de la celularidad mesangial que asocia en todos ellos, con extensión variable y lesiones de esclerosis segmentaria del penacho; en la inmunofluorescencia directa (IFD) se detecta una fijación difusa según un patrón granular para IgG, C1q, IgA, IgM y C3, con acentuación segmentaria de la fijación del antisuero en la IgG, el C1q y la IgM. Con el diagnóstico de NL tipo III, se inicia tratamiento con pulsos intravenosos de metilprednisolona seguidos de PRD oral y MMF consiguiendo mejoría de los parámetros de función renal (tabla 1). La paciente es dada de alta con PRD a dosis de 30 mg/día y con MMF a dosis de 500 mg/12 horas asociando

Correspondencia: Claudia Yuste

Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid.
claudiayustelozano@yahoo.es
danielbarraca@hotmail.com

■ **Tabla 1**

Función renal y actividad de LES de los dos casos clínicos antes y después de la infección por *herpesviridae*

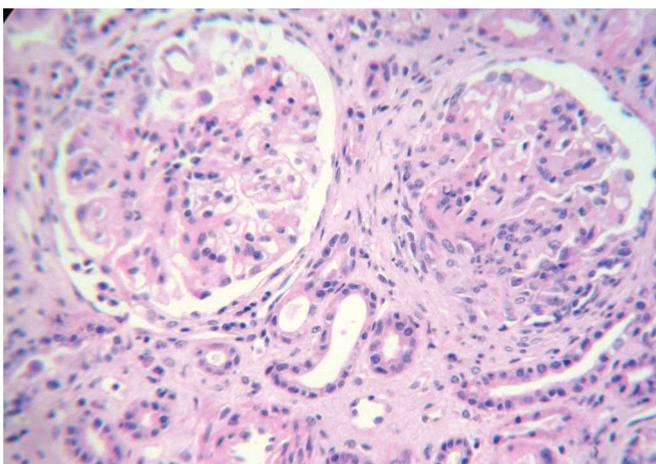
Parámetros	Diagnóstico de NL	Inicio del tratamiento de NL	Infección por <i>herpesviridae</i>	Tras la infección
Caso 1				
Cr (mg/dl)	1,54	1,27	0,96	1,45
ClCr (ml/min)	57,69	57,40	69,09	60,84
Proteinuria (g/día)	3,4	0,36	0,29	No
C3 (mg/dl)	62,2	78,3	72	75
C4 (mg/dl)	14,9	23,7	24,4	18,8
Anti-ADN (U/ml)	431	57	48	53
Caso 2				
Cr (mg/dl)	1,93	1,24	1,58	1,14
ClCr (ml/min)	15,30	35,32	21,51	56,87
Proteinuria (g/día)	0,67	0,23	0,67	1,24
C3 (mg/dl)	41,7	84,9	82,5	98,2
C4 (mg/dl)	7,8	21,3	18,1	17,5
Anti-ADN (UI/ml)	346	53	73	67

do cotrimoxazol como profilaxis frente a *Pneumocystis jirovecii*. En mayo de 2009 es visitada en consulta externa donde acude por un dolor constante, localizado en la región centrotorácica baja, que se irradia hacia espalda, que no se modifica ni con los movimientos respiratorios ni corporales y que se hace más intenso con la ingesta. Ante la sospecha de derrame pericárdico se le realiza un ecocardiograma que lo

descarta. Se decide ingreso para estudio y, cuando acude al hospital, presenta un exantema pruriginoso con vesículas, pápulas, pústulas y costras, de comienzo en cuero cabelludo y región retroauricular de unas 24 horas de evolución, que se extiende por tronco y cara, y que respeta palmas y plantas (figura 2). La paciente refirió haber pasado la varicela a la edad de 17 años; pese a ello, solicitamos la valoración del

■ **Figura 1**

Lesión proliferativa glomerular segmentaria con sinequia epiteliofibrosa (semiluna) en uno de los glomérulos. Ensanchamiento fibroso intersticial y ausencia de alteraciones en arteriolas preglomerulares (HE, x300).



■ **Figura 2**

Pápulas eritematosas umbilicadas con excoriación central en la región retroauricular, característica de varicela.



servicio de dermatología, quienes, ante la alta sospecha clínica, nos recomendaron comenzar el tratamiento de inmediato con aciclovir intravenoso durante 10 días, suspendiendo el MMF y bajando la dosis de PRD. Se realiza cultivo de las lesiones y se confirma la positividad para virus varicela-zóster (VVZ). La paciente presentó una buena evolución, y fue dada de alta tras la conclusión del tratamiento. Pasados dos meses de este episodio, se le volvió a reintroducir el tratamiento con MMF a las mismas dosis iniciales.

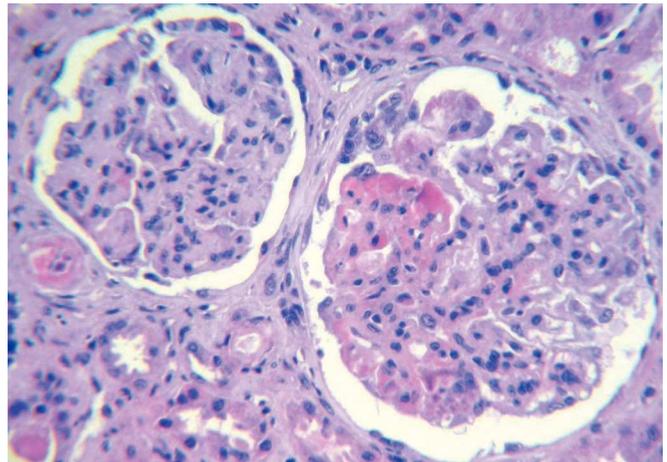
Caso 2

Mujer diagnosticada de LES en 2006 a la edad de 54 años, con afectación articular en seguimiento por el servicio de reumatología, que estaba siendo tratada con antipalúdicos (retirados por exantema), corticoides a dosis bajas y AZA durante dos años, que hubo que suspender en octubre de 2008 por plaquetopenia. Desde ese momento, la paciente, por decisión propia, no mantenía ningún tratamiento. En marzo de 2009 acude a la consulta de reumatología por astenia, artralgias, mialgias y edemas progresivos, y es remitida al servicio de urgencias tras detectar una presión arterial de 230/130 mmHg. La paciente presentaba datos compatibles con anemia hemolítica microangiopática y retinopatía hipertensiva sin edema de papila, así como deterioro de la función renal acompañado de proteinuria (tabla 1) y datos de sobrecarga de volumen. Se realiza biopsia renal (figura 3), que demuestra un incremento de la celularidad mesangial de forma difusa en los glomérulos, así como lesiones de necrosis y esclerosis segmentaria del ovillo, acompañándose en algunos de ellos de exudados leucocitarios; también se aprecian imágenes de doble contorno en los capilares junto con lesiones de microangiopatía trombótica, en ocasiones oclusiva, en arterias preglomerulares; en la IFD se detecta una fijación difusa según un patrón granular de distribución mesangial y segmentaria acentuado para IgG, C1q, C3 e IgA, y presencia de suero antifibrinógeno en los focos de necrosis fibrinoide segmentaria. Fue diagnosticada de NL tipo III, asociando lesiones vasculares de microangiopatía trombótica (el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipinas eran negativos); se comienza tratamiento con tres pulsos de corticoides y MMF a dosis de 1 g/12 horas. Se asoció tratamiento con cotrimoxazol y antiagregantes por un episodio de tromboflebitis superficial que presentó en diciembre de 2008.

En mayo de 2009, la paciente acude a nuestro servicio ante un cuadro de astenia intensa, mialgias y diarrea de días de evolución sin productos patológicos. En días previos presentó cuadro catarral y lesión herpética en el labio, resueltos en el momento de la consulta. Ante un cuadro que sugería una afectación viral con diarrea en una paciente bajo tratamiento inmunosupresor, se solicita estudio analítico y

Figura 3

Microangiopatía trombótica en arteriola preglomerular. Asa de alambre. Semiluna epitelial incipiente próxima al área segmentaria de necrosis fibrinoide del penacho (HE, x300).



antigenemia de CMV, en el que se confirma la positividad de antigenemia de CMV (40 células). Se decide el ingreso para tratamiento parenteral con ganciclovir, y se suspende el tratamiento con MMF. La paciente presentó muy buena respuesta clínica y disminución del número de copias de CMV, por lo que se decidió el alta continuando tratamiento con valganciclovir vía oral dos semanas más. Tras dos meses, en los que la paciente no presentó ninguna complicación, se volvió a reintroducir el MMF.

DISCUSIÓN

Una de las complicaciones que con más frecuencia se presenta en los pacientes con LES es la aparición de cuadros infecciosos. Estos pacientes requieren tratamiento dirigido a frenar su propio sistema inmunológico, lo que justifica el mayor riesgo de infecciones. Pero, también, debemos tener en cuenta que, de forma intrínseca, es decir, aunque no reciban medicación inmunosupresora, los pacientes con LES tienen un riesgo añadido de presentar dichas infecciones. Este hecho parece estar vinculado a una disminución de la hipersensibilidad retardada, condicionado por una reducción global en la inmunidad celular⁴.

Dentro de las infecciones, las virales y, más concretamente, las causadas por la familia de los herpesvirus, son una de las entidades más descritas. Aun así, son pocos los estudios que describen los tipos de infecciones en los pacientes con LES³. Se ha observado que existe una im-

portante asociación entre el LES y la infección por CMV (mayor cuanto mayor es el tiempo de evolución de la enfermedad y mayor es el tiempo de tratamiento inmunosupresor). Esta asociación es más prevalente que en otras enfermedades autoinmunes^{5,6}. De hecho, hasta en un 20% de los pacientes con LES en el momento del diagnóstico presentan sintomatología compatible con una mononucleosis infecciosa⁷.

El MMF es un eficaz inmunosupresor usado con amplia experiencia en el trasplante de órganos. Debido a ello se conoce muy bien la asociación entre el MMF y la aparición de infecciones en los pacientes sometidos a trasplantes; destaca, en especial, por su frecuencia, la infección por CMV, fundamentalmente durante los tres primeros meses tras el trasplante que coincide, además, con una mayor intensidad en la terapia inmunosupresora⁸. Actualmente las indicaciones en cuanto al empleo del MMF se están ampliando y ya, desde hace algunos años, se ha utilizado como terapia de apoyo en enfermedades autoinmunes⁹.

El uso de MMF como tratamiento eficaz en la NL empezó a instaurarse a finales del siglo pasado. En 1999, Dooley¹⁰ publicó los primeros casos de NL tratados con MMF cuando los pacientes no respondían al tratamiento con ciclofosfamida (CF). En este trabajo se describen los efectos adversos asociados al tratamiento con MMF, entre ellos, un caso de estomatitis herpética en el contexto de leucopenia. La mayoría de ensayos clínicos publicados desde entonces se centran en comparar la eficacia y la aparición de efectos secundarios del tratamiento clásico con CF y otros inmunosupresores frente al MMF. No son muchos los estudios que claramente hacen referencia expresa a la asociación de NL, MMF e infección por herpesvirus¹. En todas las publicaciones destaca una reducción significativa del riesgo de infecciones, tanto en el número de ingresos como en la gravedad de los casos, así como de otros efectos secundarios como la amenorrea, en los pacientes que recibían MMF. No obstante, en cuanto a la infección por herpesvirus, no parecen encontrarse diferencias estadísticamente significativas en el empleo de uno u otro inmunosupresor^{11,12}.

Si atendemos al subtipo de herpes responsable de los casos de infecciones, fundamentalmente, se hace referencia a dos: el VVZ y el CMV. En alguna serie aparece el virus VVZ como el microorganismo más común en las infecciones en pacientes con LES tratados con terapia inmunosupresora. Se estima que entre el 5 y el 10% de los pacientes tratados con MMF desarrollarán infección por VVZ⁴. En otras series, los agentes virales más frecuentemente implicados fueron el parvovirus B19 y el CMV, que aparecieron en pacientes gravemente inmunodeprimidos¹³.

Recientemente, se ha publicado¹⁴ un ensayo clínico abierto aleatorizado que compara la eficacia de la pauta clásica (CF) y el tratamiento con MMF en la NL en estadio V. Los resultados mostraron una eficacia similar de ambos fármacos, sin que se encontraran diferencias en el número y gravedad de los efectos secundarios entre ambos. Se ha justificado esta diferencia con respecto a estudios previos por las altas dosis de MMF que recibieron los pacientes (3 g/día), dosis superior a la utilizada en ensayos previos y en la práctica diaria.

En conclusión, los pacientes con LES tienen aumentado el riesgo de presentar infecciones, entre ellas las virales. Existe una asociación entre LES e infección por CMV y el uso de inmunosupresores en estos pacientes aumenta dicho riesgo. Aunque el MMF parece tener menos efectos adversos (amenorrea e infecciones) que la CF, este hecho no se ha demostrado en los últimos ensayos clínicos. Además, es probable que la aparición de infecciones dependa más del grado de inmunosupresión obtenida que del tipo de inmunosupresor utilizado¹⁵. Las infecciones por CMV y VVZ hay que tenerlas presentes en pacientes inmunosuprimidos con NL. En nuestros dos casos, el tratamiento antiviral ha sido eficaz sin presentar efectos adversos relevantes y sin que se evidenciaran brotes de la nefropatía tras la suspensión o la disminución temporal del MMF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez de la Nieta MD, Carreño A, De la Torre M, Rivera F. Lupus nephritis, mycophenolate, and cytomegalovirus infection. *Nefrología* 2006;26(1):141-2.
2. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000;14:136-8.
3. Hrycek A, Kuśmierz D, Mazurek U, Wilczok T. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):311-8.
4. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34.
5. Rider JR, Ollier WE, Lock RJ, Brookes ST, Pamphilon DH. Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:405-9.
6. Hrycek A, Kuśmierz D, Mazurek U, Wilczok T. Human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38(7):487-91.
7. Vilardell M, Ordi J. Lupus eritematoso sistémico. In: Farreras P, Rozman C (eds.). *Medicina Interna* (15th ed.). Madrid: Elsevier; 2004. p. 1092-8.
8. Gutiérrez E, Hernández E, Morales E, Praga M. Severe gastrointestinal involvement caused by late CMV: the importance of early treatment. *Nefrología* 2007;27(6):779-80.
9. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005;14(Suppl 1):S2-8.

10. Dooley MA, Cosío FG, Nachman PH. Therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
11. Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1076-84.
12. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1933-42.
13. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, Bertolaccini L, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(6):311-8.
14. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(5):1103-12.
15. Suría S, Checa MD. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis, in patients with failure, intolerance or relapses after treatment with steroids and cyclophosphamide. *Nefrología* 2007;27(4):459-65.