

Pancitopenia inducida por azatioprina. Casos clínicos

Azathioprine-induced pancytopenia. Case series

Lic. Cristina Martínez Faci^a, Dr. Ignacio Ros Arnal^b, Lic. José M. Martínez de Zabarte Fernández^a,
Lic. Jordi Sorribes Estorch^a, Lic. Mónica López Campos^a y Dra. Carmen Rodríguez-Vigil Iturrate^c

RESUMEN

La azatioprina es un fármaco inmunosupresor que ha demostrado efectividad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su metabolito, la 6-mercaptopurina, es metabolizado a través de la tiopurina metiltransferasa. Los pacientes con baja actividad enzimática pueden presentar mayores efectos secundarios. El más frecuente es la leucopenia. Más raramente, aparece mielotoxicidad en forma de pancitopenia. La monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa permite obtener un perfil individualizado de la actividad enzimática, pero no debe reemplazar la monitorización mediante la realización de hemogramas seriados. Ante un paciente con neutropenia grave y fiebre, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico precoz para evitar infecciones graves y diseminadas. Se presentan dos casos con esta complicación.

Palabras clave: azatioprina, toxicidad, pancitopenia.

ABSTRACT

Azathioprine is an immunosuppressive drug that has shown effectiveness in inflammatory bowel disease treatment. Its metabolite, 6-mercaptopurine, is metabolized through thiopurine methyltransferase. Patients with low enzyme activity may have more frequent and severe side effects. The most common is leukopenia, and rarely pancytopenia. The thiopurine methyltransferase activity monitoring shows an individualized profile of enzymatic activity but it should not replace monitoring by performing serial blood counts. In patients with fever and severe neutropenia, early empirical antibiotic treatment should be initiated to prevent severe and disseminated infection. Two patients with this condition are reported.

Key words: azathioprine, toxicity, pancytopenia.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e252>

INTRODUCCIÓN

La azatioprina y su metabolito, la 6-mercaptopurina (6-MP), análogos de las purinas con actividad inmunodepresora, han demostrado ser efectivos en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).^{1,2} La azatioprina se convierte en 6-MP, que puede ser metabolizada mediante metilación a través de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), oxidada por la xantina oxidasa (XO) a ácido tiourico o catabolizada hacia nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TGN) a través de la hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa. Los 6-TGN son los responsables fundamentales de la actividad de estos fármacos. Existe una correlación inversa entre la actividad de la TPMT y la acumulación de nucleótidos de la 6-TGN.³

La 6-MP y la azatioprina constituyen una parte importante de la terapia de mantenimiento en niños con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, ya que pueden prevenir la recaída clínica, disminuir la duración y dosis total del tratamiento con corticoide y promover la curación de la mucosa.⁴

Las reacciones adversas clásicamente documentadas producidas por la azatioprina y la 6-MP son infecciones, toxicidad hematológica, hepatotoxicidad, pancreatitis y reacciones alérgicas; todas ellas son infrecuentes y pueden ser graves.⁵ Dentro de la mielosupresión, lo más frecuente es la leucopenia⁶ y, rara vez, pancitopenia, posiblemente, de etiología idiosincrática.⁷

CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de 13 años, mujer, diagnosticada de enfermedad de Crohn hacía un año. Al momento del diagnóstico, se consiguió la remisión de la enfermedad con nutrición enteral exclusiva y mesalazina oral, y se inició un tratamiento de mantenimiento con azatioprina en dosis crecientes hasta 2,5 mg/kg/día por vía oral. Antes del inicio de este tratamiento, se determinó la actividad de TPMT, que fue 49 U/mL (alta). La paciente permaneció clínica y analíticamente en

a. Servicio de Pediatría.
b. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.
c. Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica.
Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correspondencia:
Lic. Cristina Martínez Faci, cmartinezf@salud.aragon.es

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 22-11-2015
Aceptado: 30-12-2015

remisión. Un año después, presentó un episodio de rectorragia abundante y dolor abdominal. Refería sangrado mucoso por las encías. Se realizó analítica de sangre, que mostró leucopenia con neutropenia grave (leucocitos: $1300/\text{mm}^3$; neutrófilos: $400/\text{mm}^3$), anemia (hemoglobina: $5,3 \text{ g/dl}$; hematocrito: $14,2\%$; reticulocitos totales: $13920/\text{mm}^3$) y trombopenia (plaquetas: $35000/\text{mm}^3$). Los marcadores inflamatorios se encontraban elevados (proteína C reactiva -PCR-: $4,8 \text{ mg/dl}$; velocidad de sedimentación globular -VSG-: 44 mm/h). Se procedió al ingreso hospitalario y se retiró el tratamiento con azatioprina y mesalazina. Se inició antibioterapia intravenosa con cefalosporina de 4ª generación (cefepime). Precisó soporte hematológico con transfusión de tres concentrados de hematíes (días 1, 2 y 3 de ingreso) y plaquetas en dos ocasiones (días 1 y 4). La paciente se mantuvo afebril y con buen estado general, sin presentar nuevos sangrados. Durante su ingreso, se realizaron serologías de *Brucella*, hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), citomegalovirus, virus de Epstein-Barr (VEB), parvovirus B19, *Rickettsia* y *Leishmania*; todas ellas fueron negativas. Se recogieron también aspirado nasofaríngeo, coprocultivo y hemocultivo, también negativos. Se realizó una ecografía abdominal, sin hallazgos significativos. Dada la persistencia de la pancitopenia, se realizó un aspirado de médula ósea el séptimo día de ingreso, que mostró hipocelularidad moderada, sin observarse blastos (serie blanca: $67,4\%$ con *stop* madurativo en estadio mielocitario; serie roja: $15,4\%$; sistema linfoplasmocitario: $10,8\%$; sistema mononuclear-fagocítico: $6,4\%$). Todas las series, con morfología normal. Escasos megacariocitos). La paciente fue dada de alta tras 9 días de ingreso, con persistencia de neutropenia (neutrófilos: $400/\text{mm}^3$) y trombopenia (plaquetas: $85000/\text{mm}^3$). Siguió los controles ambulatorios y, a los dos meses del diagnóstico, la recuperación hematológica fue completa. La paciente se mantuvo sin tratamiento y sin presentar nuevos brotes durante los 10 meses siguientes. Actualmente, está en tratamiento con adalimumab tras presentar un brote moderado de enfermedad de Crohn con muy buena evolución.

Caso 2. Paciente mujer de 15 años con colitis ulcerosa de dos años de evolución. Al momento del diagnóstico, se inició un tratamiento con mesalazina oral y rectal, sin conseguir la remisión completa. Se pautó un tratamiento

corticoideo, que fue efectivo, pero presentó brotes frecuentes con corticodependencia. Se añadieron $1,75 \text{ mg/kg/día}$ de azatioprina, analizando previamente la actividad de TMPT, que fue $15,9 \text{ U/ml}$ (intermedia) y que consiguió mantener a la paciente en remisión completa. Los controles analíticos posteriores fueron normales. A los seis meses del inicio de la azatioprina, consultó por un cuadro de astenia intensa de diez días de evolución. Se realizó un hemograma, que mostró pancitopenia. Leucocitos: $1600/\text{mm}^3$ (neutrófilos: $400/\text{mm}^3$); hemoglobina: $4,3 \text{ g/dl}$; plaquetas: $35000/\text{mm}^3$; reticulocitos totales: $1370/\text{mm}^3$. Marcadores inflamatorios negativos (PCR: $0,12 \text{ mg/dl}$) sin signos de actividad de colitis. Se decidió el ingreso, suspender el tratamiento con azatioprina y, ante la presencia de fiebre, se inició un tratamiento antibiótico intravenoso con cefalosporina de 4ª generación (cefepime). Al tercer día, apareció un absceso cutáneo con zona circundante eritematosa e indurada en la fosa iliaca derecha con salida de material purulento compatible con ectima gangrenoso. Se añadió amikacina al tratamiento de manera empírica y se confirmó la positividad para *Pseudomonas aeruginosa* en el cultivo del exudado. Se realizó una ecografía abdominal, que descartó infección de tejidos profundos perilesionales. Se realizaron controles analíticos seriados con persistencia de pancitopenia. Precisó dos transfusiones de concentrado de hematíes (días 1 y 3 de ingreso) y una transfusión de plaquetas (día 2). El hemocultivo, las serologías y el urocultivo fueron negativos. Dada la persistencia de pancitopenia, a los nueve días de ingreso, se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, y se apreció médula hipocelular sin presencia de blastos (serie blanca: $29,8\%$; serie roja: $5,2\%$; sistema linfoplasmocitario: $50,6\%$; sistema mononuclear fagocítico: $14,4\%$). Series de morfología normal. Muy escasos megacariocitos). La paciente presentó buen estado general en todo momento. Se decidió el alta tras 10 días de ingreso y se mantuvo el tratamiento antibiótico con ciprofloxacino por vía oral durante 3 semanas, hasta la desaparición de la lesión cutánea, con recuperación hematológica completa un mes después de suspender el tratamiento con azatioprina. Posteriormente, se mantuvo asintomática en tratamiento con 5-Mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) oral y rectal durante 6 meses e inició, entonces, un nuevo brote, por lo que se pautó el tratamiento con infliximab y se consiguió la remisión que mantiene en la actualidad.

DISCUSIÓN

La azatioprina y la 6-MP han demostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y su indicación en estas enfermedades está recogida en las recomendaciones de la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN).⁴ Actualmente, son los fármacos inmunomoduladores más empleados en el mantenimiento de la remisión en la EII.⁸ Por lo general, son bien tolerados. Los efectos adversos más frecuentes son leucopenia, pancreatitis, síntomas gastrointestinales y reacciones alérgicas.^{1,2} En pacientes adultos, existe variabilidad en la frecuencia de los efectos adversos hematológicos. Connell et al., describen, en una serie de 739 pacientes adultos, una incidencia del 5% de mielotoxicidad (leucopenia o trombocitopenia) con un 0,4% de pancitopenia,⁶ mientras que Present et al., encontraron una incidencia de 2% de leucopenia en su estudio de 396 pacientes.⁹ En pacientes pediátricos, hay pocos estudios que hayan estudiado la efectividad y seguridad de azatioprina y 6-MP. Kirschner describió efectos adversos en 44 de 95 pacientes pediátricos (46%) en tratamiento con azatioprina o 6-MP. Presentaron leucopenia 10 pacientes y trombocitopenia, 3 pacientes, pero no hubo ningún caso de pancitopenia.¹⁰ En una revisión bibliográfica, se han encontrado pocos casos de pancitopenia secundaria al tratamiento con azatioprina o 6-MP en pacientes pediátricos.¹¹

En los últimos años, se ha aclarado, en parte, el metabolismo de estas purinas y se han identificado los metabolitos responsables de algunas toxicidades de estos fármacos. La TPMT se rige por un polimorfismo genético y los pacientes con una actividad disminuida de TPMT tienen mayor riesgo de desarrollar mielotoxicidad por una sobreproducción de 6-TGN.^{4,8}

Además de la determinación de las diversas mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) celular (genotipo), existe otra estrategia para cuantificar a los pacientes con deficiencia de TPMT: la medición de la actividad de la enzima en los eritrocitos (fenotipo). Múltiples estudios han demostrado una concordancia entre fenotipo y genotipo, que ha llegado al 97%-98%.¹²

En la bibliografía, se encuentran múltiples casos de pacientes con baja actividad de TPMT que presentaron mielotoxicidad.^{7,11} Sin embargo, en nuestros dos casos, ambas pacientes tenían una actividad de TPMT en el rango de la normalidad. El hallazgo de pancitopenia en pacientes con

una actividad de TPMT normal hace pensar en que existan otros factores que interfieran en la actividad de la enzima. Ya en algunos estudios, se relaciona esta situación con la administración concomitante de otros fármacos, como los aminosalicilatos, que pueden inhibir la TPMT.¹³ Se desconoce la causa que predispone dicha interacción entre fármacos en algunos pacientes, ya que, en la práctica clínica, la mesalazina es el tratamiento habitual en los pacientes con EII. Otra causa de mielosupresión en EII son las infecciones víricas. Recientemente, se ha descrito un caso de pancitopenia secundaria a primoinfección por VEB en un paciente de 14 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con infliximab y azatioprina.¹⁴

En los casos presentados, la dosis de azatioprina se ajustó a los niveles de TPMT y, aunque no se puede descartar absolutamente un cuadro infeccioso concomitante asociado, la ausencia de sintomatología infecciosa previa a la pancitopenia y la negatividad de todos los estudios microbiológicos hacen plantearse la posibilidad de la existencia de otro factor, idiosincrásico o de otro origen, que produzca la afectación medular de las tres series.

En el segundo de los casos, la paciente presentó, en el contexto de la pancitopenia, un cuadro infeccioso cutáneo producido por *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones son la única consecuencia significativa de la neutropenia. En la revisión realizada por Gisbert et al., la incidencia de infecciones entre los pacientes que presentaban mielotoxicidad inducida por azatioprina/mercaptipurina fue del 6,5%.⁸ En todo paciente con neutropenia grave y fiebre, independientemente de la causa, hay que prevenir el riesgo de infección diseminada utilizando antibióticos de amplio espectro, que cubran gérmenes Gram-negativos y Gram-positivos, como las cefalosporinas de 4ª generación.

Como conclusión, la monitorización de la actividad de la TPMT posibilita obtener un perfil individualizado de la actividad enzimática, pero su normalidad no permite descartar efectos secundarios, como la toxicidad medular. La cuantificación de la actividad enzimática no debe reemplazar la monitorización mediante la realización de hemogramas seriados. Frente a un paciente con neutropenia grave febril y lesiones cutáneas, ante la posibilidad de infección por bacterias Gram-negativas, como *Pseudomonas*, debe iniciarse un tratamiento antibiótico empírico

de amplio espectro de forma precoz para evitar la diseminación hematológica y una evolución tórpida del cuadro. ■

REFERENCIAS

1. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
2. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
3. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Terapia individualizada con azatioprina o 6-mercaptopurina mediante monitorización de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT). *Rev Clin Esp* 2002;202(10):555-62.
4. Benkov K, Lu Y, Patel A, Rahhal R, et al. Role of thiopurine metabolite testing and thiopurine methyltransferase determination in pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):333-40.
5. Marion JF. Toxicity of 6-mercaptopurine/azathioprine in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4(2):116-7.
6. Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34(8):1081-5.
7. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine--an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: a review. *J R Soc Med* 1992;85(12):752-6.
8. Gisbert JP, Gomollón F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103(7):1783-800.
9. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, et al. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111(8):641-9.
10. Kirschner BS. Safety of azathioprine and 6-mercaptopurine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;115(4):813-21.
11. Rosen R, Integlia MJ, Bousvaros A. Severe pancytopenia from thiopurine methyltransferase deficiency: a preventable complication of 6-mercaptopurine therapy in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(5):695-9.
12. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R, et al. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(1):51-4.
13. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Szumlanski CL, et al. Leucopenia resulting from a drug interaction between azathioprine or 6-mercaptopurine and mesalamine, sulphasalazine, or balsalazide. *Gut* 2001;49(5):656-64.
14. Ruiz Hernández C, Sánchez Hernández D, Vila Miravet V, Pinillos Pisón S, et al. Toxicidad medular secundaria a primoinfección por virus de Epstein-Barr en paciente con enfermedad de Crohn en tratamiento con tiopurínicos. *An Pediatr (Barc)* 2015;83(2):134-5.