

## Evolución de pacientes con artritis idiopática juvenil en terapia biológica que cursan infección por virus varicela zoster. A propósito de 4 casos

### Outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy and have a varicella-zoster virus infection

Mabel Ladino<sup>a</sup>, Angelina Gasitulli<sup>b</sup>, Fernando Muñoz<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

<sup>b</sup>Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 11 de febrero de 2016; aceptado el 6 de junio de 2016

#### Resumen

**Introducción:** En niños inmunocomprometidos, la infección por virus varicela puede producir una enfermedad grave. Existen pocos casos publicados de varicela en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) y terapia biológica. **Objetivo:** Describir la evolución de pacientes con AIJ con terapia biológica que adquirieron el virus varicela. **Casos clínicos:** Se describe la historia clínica de 4 pacientes con AIJ, de entre 3 y 12 años de edad, que presentaron infección por virus varicela zoster estando con distintas terapias biológicas: 2 con anti TNF, uno con anti IL-6 y uno con bloqueador de la coestimulación del linfocito T. Dos de ellos habían recibido la vacuna contra la varicela. Todos recibieron diferentes terapias y evolucionaron sin complicaciones, no encontrando diferencias importantes en relación con el tipo de terapia biológica ni con el antecedente de haber sido vacunados. En todos los pacientes se suspendió el tratamiento biológico por al menos 2 semanas y se reinició sin reactivación de la artritis. **Conclusiones:** En esta serie de pacientes con AIJ tratados con terapia biológica que cursaron con infección por VVZ no se observaron complicaciones graves.

#### Palabras clave:

Varicela;  
Artritis idiopática  
juvenil;  
Terapia biológica

#### Abstract

**Introduction:** Varicella virus infection may develop into severe disease in immunocompromised children. There are few studies that describe the clinical presentation of varicella infection in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis when on biological therapy. **Objective:** Describe the outcomes of patients with a diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis, who acquired a varicella virus infection during treatment with biological therapy. **Clinical cases:** A description is presented on 4 cases of Juvenile Idiopathic Arthritis in children between 3 and 12 years old, who developed a varicella-zoster

#### Keywords:

Varicella-zoster virus;  
Juvenile idiopathic  
arthritis;  
Biological therapy

Correspondencia:  
Mabel Ladino  
mladinor@hotmail.com

infection during treatment with different biological therapies. Two patients were taking anti-TNF agents, one an Anti IL-6 agent, and one patient a T cell costimulatory blockade agent. Two of them received varicella vaccination prior to the start of biological therapy. All of them received different therapies and had favourable outcome without developing complications. No significant differences were found as regards the type of biological therapy or history of previous vaccination. Biological therapy was suspended for at least 2 weeks in all patients, and was restarted without reactivation of arthritis. **Conclusions:** No serious complications were observed in this patient series of children with JIA treated with biological therapy associated with VZV infection.

## Introducción

El virus varicela zoster (VVZ) pertenece a la familia herpes viridae. Su infección primaria produce varicela, y su reactivación da origen a herpes zoster<sup>1,2</sup>. La varicela es una enfermedad frecuente en la infancia y su curso generalmente es benigno y autolimitado en el huésped inmunocompetente<sup>1-3</sup>. Después de adquirida la primoinfección, el VVZ permanece latente en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales y de los nervios craneales, pudiendo presentar períodos intermitentes de reactivación como herpes zoster, las que aumentan significativamente con la edad y en inmunocomprometidos<sup>1,2,4,5</sup>.

La seroprevalencia para VVZ en diferentes estudios es de hasta el 90-95%<sup>6,7</sup>. En Chile un 40% de los niños con cáncer son seronegativos para VVZ<sup>3</sup>, y su vacuna no está incorporada en el Programa nacional de inmunizaciones<sup>2,3</sup>.

En niños inmunocomprometidos la infección por varicela puede producir una enfermedad grave, debido a la disfunción de la inmunidad provocada por la enfermedad de base y/o el tratamiento con fármacos antineoplásicos, inmunosupresores o corticosteroides<sup>1,3</sup>. En ellos existe un mayor riesgo de complicaciones como encefalitis, neumonía, hepatitis y coagulación intravascular diseminada<sup>1,2,5</sup>, siendo potencialmente mortal<sup>8</sup>.

El tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis se ha modificado considerablemente por la introducción de fármacos biológicos, que actúan directamente bloqueando citocinas y células *target* de inflamación. Estos agentes biológicos incluyen inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), anti interleucina 6 (IL-6), anti interleucina 1 (IL-1) y bloqueador de la coestimulación del linfocito T, entre otros<sup>9,10</sup>.

Se ha descrito la asociación entre fármacos biológicos y un mayor riesgo de infecciones bacterianas graves, reactivación de tuberculosis y del VVZ<sup>11</sup>. El uso de vacunas previo al inicio de la terapia biológica disminuiría la incidencia de infecciones y reactivación de VVZ<sup>9,12,13</sup>.

Estudios en adultos demostraron que la infección oportunista más frecuente en pacientes que recibieron metotrexato, bloqueadores de TNF- $\alpha$  o fármacos antirreumáticos fue provocada por el VVZ<sup>5,14</sup>. Existen escasos reportes de varicela en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) y terapia biológica. Nuestro objetivo fue describir la evolución de 4 pacientes con AIJ con terapia biológica que durante su tratamiento adquirieron el VVZ.

## Casos clínicos

### Caso 1

Paciente de sexo masculino, diagnóstico de AIJ oligoarticular extendida ANA (+). Factor reumatoideo (-) HLA-B27 (-), diagnosticado a los 3 años. Recibió tratamiento con corticoides intraarticulares en la etapa inicial y luego metotrexato. A los 7 años presentó uveítis crónica bilateral refractaria a tratamiento tóxico, iniciando terapia biológica con adalimumab (anti TNF- $\alpha$ ).

A los 6 meses de la terapia biológica presentó cuadro de lesiones vesiculares aisladas, sin fiebre, sin irritabilidad ni compromiso del estado general. Fue evaluado de forma ambulatoria en reumatología, por un cuadro compatible con varicela, por lo que se decidió hospitalizar para tratamiento intravenoso. Presentaba antecedentes de vacunación contra varicela a los 3 años de edad, previo al inicio del tratamiento inmunosupresor. Se indicó tratamiento con aciclovir y se suspendió temporalmente la terapia antirreumática. Presentó buena evolución, por lo que se cambió a aciclovir por vía oral hasta completar 10 días.

### Caso 2

Paciente de sexo femenino, AIJ tipo psoriásica diagnosticada a los 2 años. Por su artritis de evolución severa recibió tratamiento combinado con prednisona, sulfasalazina y metotrexato en dosis plena. A los 3 años de tratamiento, por respuesta insuficiente, se agregó terapia biológica con etanercept (anti TNF- $\alpha$ ). A los 9 años de enfermedad persistía artritis activa, por lo cual se cambió de terapia biológica a un segundo anti TNF-

$\alpha$ , utilizando adalimumab, sin respuesta a los 4 meses de su uso. Por lo anterior se cambió a una tercera terapia biológica, abatacept (inhibidor de la coestimulación de linfocitos T).

A los 4 meses de inicio de abatacept presentó lesiones cutáneas propias de varicela. A las 24 h se agregó compromiso del estado general, fiebre y extensión de las lesiones al tronco y a la mucosa oral. No había recibido inmunización contra varicela. Se confirmó varicela por clínica y se hospitalizó para tratamiento con aciclovir intravenoso; se suspendió la terapia de base. Se agregó tratamiento con cefazolina por sospecha de sobreinfección con evolución favorable. Recibió 5 días de aciclovir intravenoso y 2 días de terapia oral.

### Caso 3

Paciente de sexo masculino, portador de AIJ sistémica poliarticular diagnosticada a los 2 años. Recibió tratamiento con metotrexato y altas dosis de prednisona con escasa respuesta. Al año de evolución inició terapia biológica con tocilizumab (anti IL-6) lográndose suspender los corticoides.

A los 9 meses de tratamiento con tocilizumab presentó cuadro compatible con varicela, con buen estado general. Recibió aciclovir por vía oral durante 7 días,

evolucionando sin complicaciones. Se suspendió metotrexato por una semana y la terapia biológica por 2 semanas.

No había recibido inmunización contra varicela por gravedad de artritis al momento del diagnóstico, requiriendo tratamiento reumatológico inmediato. Se había solicitado previamente serología para VVZ, con resultado negativo.

### Caso 4

Paciente de sexo femenino, AIJ oligoarticular extendida ANA (+), FR (-), HLA B 27 (-), diagnosticada al año y 9 meses de edad. Recibió tratamiento con corticoides intraarticulares y luego, por aumento del número de articulaciones comprometidas, se agregó metotrexato. A los 4 años de edad, por respuesta insuficiente, se agregó etanercept, logrando suspender la prednisona.

A los 6 años presentó varicela, evaluada en el Servicio de Urgencia, donde se indicó terapia sintomática (antihistamínico y paracetamol). No consultó con el pediatra reumatólogo. Los padres suspendieron la terapia anti-TNF por 3 semanas. Evolucionó sin complicaciones. Esta paciente había recibido la vacuna contra la varicela.

Los casos clínicos son resumidos en la tabla 1.

**Tabla 1. Cuadro resumen de casos clínicos de artritis idiopática juvenil tratados con terapia biológica que cursaron con varicela**

Pacientes	1	2	3	4
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad al diagnóstico AIJ (años)	3	2	2	Un año y 10 meses
Tipo AIJ	Oligoarticular + uveítis	Psoriásica	Sistémica	Oligoarticular extendida
Vacuna varicela	Sí	No	No Serología (-)	Sí
Terapia de base	Metotrexato	Metotrexato + sulfazalazina + prednisona	Metotrexato	Metotrexato
Terapia biológica	Adalimumab	Abatacept	Tocilizumab	Etanercept
Edad al diagnóstico de varicela (años)	7	12	3	6
Latencia entre terapia biológica y la varicela (meses)	6	4	9	24
Hospitalización	Sí, 5 días preventivo	Sí, 5 días preventivo	No	No
Tratamiento antiviral	Aciclovir 5 días IV y 5 días VO	Aciclovir 5 días IV y 2 días VO	Aciclovir VO por 7 días	No
Cuadro clínico de varicela	Afebril, progresión leve de lesiones	Febil, progresión moderada de lesiones, sobreinfección	Afebril, lesiones escasas	Afebril, progresión moderada de lesiones
Complicaciones	No	No	No	No

AIJ: Artritis Idiopática Juvenil; VO: vía oral; IV: intravenosa.

## Discusión

Se describen 4 pacientes con AIJ, de entre 3 y 12 años de edad, que presentaron varicela estando con distintas terapias biológicas (2 con anti TNF- $\alpha$ , uno con anti IL-6 y otro con bloqueador de la coestimulación del linfocito T). Sólo 2 niños habían recibido inmunización activa, ambos con AIJ oligoarticular y quienes al inicio de la enfermedad sólo habían usado terapia corticoidea intraarticular, lo que no contraindicaba la vacuna. El diagnóstico de varicela fue clínico, por lo que no se requirió confirmación serológica.

La latencia entre la presentación de la varicela y el inicio de la terapia biológica varió entre 6 meses y 7 años. Los 4 niños estaban recibiendo de forma concomitante metotrexato. En el caso 2 la paciente recibía, además, sulfazalazina, prednisona y había recibido previamente 2 terapias biológicas anti TNF- $\alpha$  diferentes. Sólo 4 meses previos a la varicela había cambiado al inhibidor de la coestimulación del linfocito T, que se asocia con menor riesgo de infecciones<sup>15</sup>. Todos evolucionaron de forma favorable, sin complicaciones.

Los pacientes adultos con artritis reumatoidea que iniciaron metotrexato o anti TNF- $\alpha$  tendrían un riesgo similar de infecciones oportunistas, con un riesgo relativo de 1,46 y 1,25 respectivamente<sup>14</sup>.

El tratamiento para la varicela fue muy variado, ya que no existe una recomendación específica en pacientes con terapia biológica. En pacientes inmunosuprimidos se recomienda el tratamiento con aciclovir por vía parenteral (30 mg/kg/día o 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 a 10 días), lo más precoz posible, siendo máxima su eficacia si se inicia antes de 24 a 48 h del inicio del exantema. En niños es posible cambiar a aciclovir oral después de 2 días de evolución sin aparición de nuevas lesiones<sup>16</sup>.

Los 2 casos que se hospitalizaron fueron como medida preventiva, y siguiendo las sugerencias para pacientes inmunosuprimidos, no por gravedad de la enfermedad. Faltan datos para avalar una conducta de tratamiento, ya que hasta el momento no hay suficiente información de la gravedad de la varicela con estas terapias. Por lo anterior, creemos que en función de los datos disponibles hasta la fecha, no es posible realizar una sugerencia general a nivel institucional. Sí sugerimos informar a los padres de los posibles riesgos de padecer la varicela estando con terapia biológica, indicarles que deben consultar precozmente al reumatólogo pediatra cuando haya sospecha de la enfermedad o exista el antecedente de contacto con VVZ y estos debieran indicar el uso de aciclovir vía oral o parenteral, evaluando la severidad de la enfermedad y el grado de inmunosupresión asociada.

En todos los casos se suspendió la terapia biológica por al menos 2 semanas desde el momento del diag-

nóstico de la varicela, y ello no se asoció a reactivación de la artritis. Algunos autores han sugerido que, en casos leves, el tratamiento podría ser reiniciado después de la resolución completa de las lesiones<sup>10,12</sup>.

Un estudio en adultos con artritis reumatoidea y terapia con anti TNF- $\alpha$  mostró 1,82 veces más riesgo de presentar VVZ respecto al uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, en muchos casos de presentación severa con necesidad de hospitalización<sup>11,13</sup>. También se ha encontrado aparición de lesiones en pacientes con uso de adalimumab<sup>12,17</sup>. El estudio BIOBADASER 2.0 en adultos con enfermedades reumáticas expuestos a anti TNF- $\alpha$  concluye que estos pacientes tienen 10 veces más riesgo de hospitalización debido a infecciones por VVZ que la población general. Este análisis no permite diferenciar si esto es debido sólo al uso de anti TNF- $\alpha$  o influyen también las enfermedades subyacentes u otros medicamentos inmunosupresores<sup>18</sup>. Además, en adultos la mayoría de los pacientes ya han presentado varicela, y en ellos se describe principalmente la reactivación como herpes zoster<sup>19,20</sup>.

En población pediátrica se evaluó las manifestaciones cutáneas en 31 niños que recibieron anti TNF- $\alpha$  a causa de AIJ o psoriasis; sólo 2 casos presentaron varicela, en los cuales se suspendió temporalmente la terapia y recibieron tratamiento antiviral tópico y sistémico sin presentar complicaciones<sup>21</sup>, similar a lo que ocurrió en nuestros pacientes.

En relación con la vacunación contra la varicela, en 2 de nuestros pacientes se había administrado una dosis, entre 3 y 4 años previo a la infección. Algunos autores han señalado que la inmunidad de la vacuna contra la varicela disminuye con el tiempo<sup>12,14</sup>. La tasa anual de varicela en vacunados aumenta con el tiempo transcurrido desde la vacunación, de 1,6 a 9 casos por 1.000 personas por año<sup>21</sup>. Se propone el uso de una segunda dosis de la vacuna para una mejor inmunidad<sup>22</sup>. La recomendación de la Academia Americana de Pediatría es administrar 2 dosis de la vacuna a partir del año de edad separadas por al menos 3 meses (primera dosis entre los 12 y 15 meses, segunda dosis entre 4 y 6 años) y en niños de 13 años y más se sugiere administrar 2 dosis separadas por al menos 28 días<sup>23</sup>. El uso de la vacuna disminuiría la incidencia del herpes zoster<sup>10,13</sup>.

Los casos clínicos descritos representan el total de niños con varicela desde que se dispone de terapia biológica en nuestro hospital, desde julio de 2009. El total de niños con terapia biológica es de 27, con un período de seguimiento de 6 años. Sería de gran utilidad realizar un estudio prospectivo en pacientes pediátricos con terapia biológica, ya que hasta la fecha la mayoría de los datos publicados de efectos adversos e infecciones oportunistas han sido realizados en la población adulta.

## Conclusión

Los pacientes pediátricos con AIJ que son tratados con terapia biológica tienen riesgo de presentar infecciones oportunistas como el VVZ, pese a estar previamente vacunados. En esta serie de pacientes de niños con AIJ tratados con terapia biológica que cursaron con infección por VVZ no se observaron complicaciones graves. En ellos la terapia se suspendió temporalmente y fue reiniciada con posterioridad sin observarse reactivación de la enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores de-

claran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Folatre I, Zolezzi P, Schmidt D, Marín F, Täger M. Infecciones por virus varicela zoster en menores de 15 años con cáncer. *Rev Med Chile* 2003;131:759-64.
- Acuña M, Hunt N, García C. Revisión bibliografía: varicela. *Rev de Ped electrónica Hosp R del Río*. 2013;10:4-12.
- Izquierdo G, Zubieta M, Martínez M, et al. Seroprevalencia de virus varicela-zoster en niños con cáncer en seis hospitales de Santiago, Chile. *Rev Chil Infectol*. 2012;29:595-9.
- Abarca K, Hirsch T, Potin M, et al. Complicaciones en niños con varicela en cuatro hospitales de Santiago-Chile: espectro clínico y estimación de costos directos. *Rev Med Chile* 2001;129-30.
- Kim SY, Solomon DH. Tumor necrosis factor blockade and the risk of viral infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:165-74.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56:1-40.
- Clemens S, Azevedo T, Fonseca J, Cavalcante Silva A, Da Silveira T, Clemens R. Seroepidemiología de la varicela en Brasil: Resultados de un estudio prospectivo transversal. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72:538.
- Gunawan S, Linardi P, Tawaluyan K, et al. Varicella outbreak in a pediatric oncology ward: The Manado Experience. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:289-92.
- Di Costanzo L, Ayala F, Megna M, Gaudiello F, Patri A, Balato N. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- era: A case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7:1-4.
- Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpeszoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti TNF alpha agents. *JAMA*. 2009;301:737-44.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
- Ma C, Walters B, Fedorak RN. Varicella zoster meningitis complicating combined anti-tumor necrosis factor and corticosteroid therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:3347-51.
- Lu Y, Bousvaros A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:562-5.
- Greenberg J, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and TNF antagonists with risk of infection outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:380-6.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD008794, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.
- Abarca K. Varicela. Indicaciones actuales de tratamiento y prevención. *Rev Chil Infect*. 2004;21 Supl 1:S20-3.
- Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: Long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:946-53.
- García-Doval I, Pérez-Zafra B, Descalzo MA, et al. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1751-5.
- Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013;309:887.
- McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1364.
- Mrázik P, Martinásková K, Vargová V. Skin-manifested adverse events in children treated with biologics: Single centre experience. *Ann Rheum Dis*. 2013; Suppl 3.
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med*. 2007;356(11):1121-9.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics*. 2007;120:221-31.