

Lupus eritematoso sistémico inducido por interferón- α pegilado en un paciente con infección por VHC

M.E. Lara¹, A. D'Amico¹, F. Cairo², F. Villamil², A. Schiel³, J.C. Barreira¹

¹Servicio de Reumatología, ²Unidad de Trasplante Hepático, ³Sección Autoinmunidad-Laboratorio Central. Hospital Británico de Buenos Aires.

Resumen

El Lupus inducido por drogas tiene una prevalencia estimada del 10%, debe sospecharse frente al antecedente de la exposición a un fármaco y está relacionado en forma temporal al uso del mismo. Generalmente, luego de suspender la droga el cuadro se resuelve. El Interferón- α puede ser responsable tanto de gatillar una respuesta inmune en pacientes predispuestos como de exacerbarla en aquellos con patologías autoinmunes previas. Comunicamos el caso de un varón de 54 años con infección por virus de hepatitis C que desarrolló LES inducido por IFN- α pegilado y realizamos una revisión de la literatura.

Summary

Drug induced lupus has an estimated prevalence of 10%. It must be suspected when a patient is exposed to a drug and it's temporally related to its use. Generally, the signs and symptoms resolve when the drug is stopped. Interferon- α can be responsible of triggering an immune response in patients prejudiced, or exacerbating in patients with previous autoimmune disease. We communicate a case of a 54 year old man with hepatitis C, who developed Systemic lupus erythematosus induced by Pegylated Interferon- α , and a review of the literature.

INTRODUCCIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad crónica, autoinmune, caracterizada por diversas alteraciones inmunológicas ocasionadas por una sobreexpresión de las células B. El Lupus puede ser inducido por múltiples drogas; entre las más conocidas: procainamida, hidralazina, isoniacida, minociclina, metildopa, betabloqueantes, anticonvulsivantes, y entre las menos frecuentes el Interferón α -pegilado¹.

El Lupus inducido corresponde al 10% de los casos de LES, y tiene una relación temporal con la exposición al fármaco². En general es de curso leve a moderado, comprometiendo principalmente articulaciones, serosas y piel. Es de buen pronóstico y muy rara vez compromete órganos vitales como riñón y sistema nervioso central. La mayoría de los casos suele resolver luego de suspendida la droga, pero un bajo porcentaje requiere tratamiento inmunosupresor¹.

Los anticuerpos antihistonas se encuentran en más del 95%, siendo excepcional o poco frecuente la presencia de anticuerpos específicos como anti ADN de doble cadena, Sm, RNP, como así también el hallazgo de hipocomplementemia².

Tanto el virus de la hepatitis C (VHC) como el interferón- α (IFN- α) pueden producir fenómenos autoinmunes. El IFN- α se ha asociado con síndrome de Sjögren, LES, tiroiditis autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, psoriasis y cirrosis biliar primaria, entre otras^{3,4}. Mientras que el VHC, con la presencia de artralgias/artritis, fenómeno de Raynaud, xeroftalmía, xerostomía, úlceras orales, LES, tiroiditis autoinmune y glomerulonefritis membranoproliferativa⁵. Se ha comunicado una incidencia de anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo positivos en estos pacientes que varía entre 9 a 60% y 76%, respectivamente^{5,6}.

Correspondencia

E-mail: m.eugenialara@gmail.com

Se presenta un paciente con *fiebre de origen desconocido* de 9 meses de evolución que desarrolló LES inducido por IFN- α pegilado. Se realizó una revisión de la literatura en Pubmed utilizando términos Mesh predefinidos entre 1990 hasta junio de 2011, y hallamos reportados 21 casos de LES inducido por IFN- α , de los cuales sólo tres casos fueron por IFN- α pegilado^{2,3,5,7-23}.

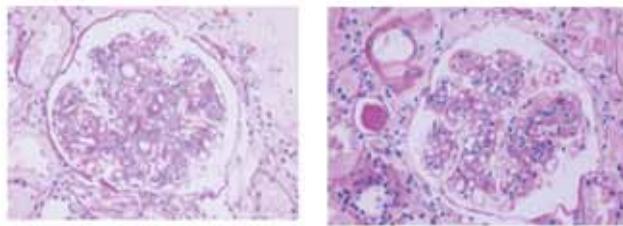
CASO CLÍNICO

Paciente varón de 54 años, con antecedentes de cirrosis hepática por VHC genotipo 1b, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad de Chagas, ex tabaquista, en plan de trasplante hepático.

En el año 2002, recibió tratamiento con IFN- α pegilado y ribavirina durante 1 año. Posteriormente, en el año 2009, por recaída, realizó un segundo ciclo durante 9 meses que interrumpió por síndrome febril. Ingresó a nuestro hospital para estudio de *fiebre de origen desconocido* de 9 meses de evolución. A su ingreso presentó pérdida de peso mayor a 10 kg, poliartralgias, pancitopenia, adenomegalias toraco-abdominales, derrame pleural bilateral y proteinuria en rango no nefrótico. Se descartaron causas infecciosas y oncohematológicas.

En el laboratorio presentó ANA 1/5120 patrón homogéneo, C3 40 mg/dl (VN 80-160), C4 8 mg/dl (VN 15-45), Anti Ro (+) 16 UI/ml, RNP (+) 20 UI/ml, Antihistonas (+), Anti ADN dc (+) 850 UI/ml (ELISA), FR 91 (VN 0-12). Se realizó biopsia renal confirmando glomerulonefritis lúpica tipo IV (ISN/RPS 2003)²⁴, (ver Figuras 1, 2 y 3).

Por la condición del paciente y el hallazgo durante la internación de un hepatocarcinoma, inició tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día, y al mes del ingreso se realizó trasplante hepático ortotópico. Recibió tratamiento inmunosupresor, posteriormente al trasplante, con tacrolimus 4 mg/día, micofenolato mofetil 2 g/día (que debió suspenderse transitoriamente por citopenias) y continuó con meprednisona 40 mg/día, con evolución favorable. Actualmente, a los 9 meses del trasplante se encuentra sin signos clínicos de actividad lúpica (SLEDAI 0) con Anti ADN negativo, C3 83 mg/dl, C4 35 mg/dl, proteinuria inferior a 500 mg en 24 horas. Continúa en tratamiento con micofenolato mofetil 2 g/día, tacrolimus 4 mg/día, hidroxicloquina 400 mg/día y meprednisona 4 mg/día.



Figuras 1 y 2. Biopsia renal. HE: engrosamiento difuso de paredes capilares, imágenes en asa de alambre. Proliferación mesangial global.

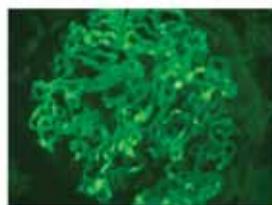


Figura 3. Inmunofluorescencia glomerular: depósitos mesangiales y parietales granulares de inmunoglobulinas y C1q.

DISCUSIÓN

Por sus propiedades inmunomoduladoras, antivirales y reguladoras de los factores del crecimiento, la utilización del IFN- α ha ido en aumento en los últimos años, y en la actualidad es una de las drogas de elección en el tratamiento de la hepatitis por VHC. Esto ha ocasionado una mayor comunicación de eventos adversos⁴.

Según la literatura, el IFN- α ha sido el responsable de desarrollar varios fenómenos autoinmunes, siendo el LES inferior al 1%^{7,25}.

El mecanismo fisiopatogénico por el cual el IFN- α gatillaría estos fenómenos no es completamente conocido. La hipótesis más sostenida es la presentación de autoantígenos y activación de linfocitos autorreactivos. Se cree que este efecto se realiza a través de varios mecanismos: estimulación de la diferenciación de monocitos en sangre periférica a células presentadoras de antígenos (células dendríticas), aumento de la expresión de CMH I y II, inducción de citoquinas inflamatorias (IL6, TNF), inhibición de linfocitos T supresores, entre otros^{5,6}.

La presencia de ANA positivos previos a la exposición a la droga⁸, enfermedad autoinmune previa, acetiladores lentos, HLA-DR4 y HLA-DR0301 han sido descriptos como factores de riesgo para LES inducido por drogas^{1,2,25}.

En este paciente se desconoce el perfil inmunológico previo al inicio de los síntomas, pero no tenía antecedentes conocidos de enfermedad autoinmune previa. La relación temporal de la sintomatología con la administración de IFN- α y la presencia de anticuerpos antihistonas son atribuibles al desarrollo de lupus inducido por fármacos.

Okanoue y col. estudiaron 667 pacientes con infección por VHC tratados con IFN- α , sin antecedentes de enfermedad autoinmune previa a la administración del fármaco. Hallaron que 4% de los pacientes desarrollaron algún trastorno autoinmune: sólo un paciente presentó LES (incidencia en el grupo estudiado 0,15%), 66% enfermedad tiroidea, 7,4% artritis reumatoidea y hepatitis autoinmune²⁶.

Otros autores han descripto el aumento de IFN- α endógeno en el suero de pacientes con LES, y una correlación directa de éste con la actividad del LES medido por SLEDAI (SLE Disease Activity Index), y anticuerpos anti ADN de doble cadena^{27,28}.

El caso presentado cumplía con 5 de los 11 criterios de clasificación ACR para LES: serositis, glomerulonefritis lúpica tipo IV, leucopenia-plaquetopenia, y positividad en altos títulos para ANA y anti ADN²⁹. Como se mencionó anteriormente, el compromiso de un órgano vital en pacientes con lupus inducido es infrecuente. Este paciente desarrolló una nefropatía con alteración de la función que requirió la toma de biopsia, y la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

De los 21 pacientes publicados en Pubmed entre 1990 y 2011, 4 presentaron compromiso renal, 1 hepático y 3 del sistema nervioso central, y requirieron tratamiento inmunosupresor^{2,3,5,7-23}. La prevalencia de compromiso de órganos vitales en estos casos es difícil de estimar, ya que la mayoría de los datos se extraen de reportes de casos.

En los pacientes con enfermedad de Chagas, la determinación de anti ADN por inmunofluorescencia puede dar positiva por reacción cruzada, ya que el *Trypanosoma cruzi* y la *Criethidia luciliae* pertenecen a la misma familia: *Trypanosomatidae*. En este caso, se confirmó la presencia de los anticuerpos contra el ADN de doble cadena utilizando ELISA²⁹.

La prevalencia de anticuerpos antihistonas en el lupus inducido es variable, siendo mayor al 95% en los casos relacionados a procainamida, hidralacina; mientras que se ha observado menor porcentaje cuando se asocia a otros fármacos. Como se expresó previamente, otros anticuerpos, como DNA de doble cadena y anti RNP son infrecuentes.

El riesgo de desarrollar hepatocarcinoma está aumen-

tado en los pacientes con cirrosis hepática (3% anual). Pero se ha observado un riesgo aún mayor en los que tienen infección por VHC y genotipo viral 1b, como ocurrió en este caso³⁰.

El diagnóstico prácticamente simultáneo de hepatocarcinoma y LES inducido, junto con la decisión de realizar trasplante hepático, obligó a tratar inicialmente al paciente con esteroides en dosis de 1 mg/kg/día y postergar el tratamiento inmunosupresor hasta después del trasplante. La utilización de micofenolato y tacrolimus postrasplante contribuyó con la terapia de inducción de la nefropatía, si bien la evidencia con tacrolimus es limitada^{6,31}.

En un estudio multicéntrico randomizado, Wei Chen y colaboradores compararon tacrolimus versus ciclofosfamida en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica, donde observaron que el tacrolimus en términos de remisión completa sería igual de eficaz que la ciclofosfamida. Además, se asoció a un descenso más rápido de la proteinuria. Aunque su mecanismo es desconocido, se ha sugerido un efecto directo sobre el podocito³².

En conclusión, se destaca el rol del IFN- α como gatillo de enfermedades autoinmunes sistémicas, así como también la respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor en aquellos pacientes que desarrollan lupus inducido con compromiso de órganos vitales. Será necesario establecer los factores de riesgo individuales que predisponen al desarrollo de enfermedades autoinmunes en pacientes que realizan tratamiento con IFN- α , y así elegir el tratamiento más adecuado en forma individualizada.

Agradecimiento al Dr. Alejandro Iotti por las imágenes. Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Británico de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006;15:757-761.
2. Yilmaz S, Kadriye A. Pegylated interferon α -2B induced lupus in a patient with chronic hepatitis B virus infection: case report. *Clin Rheumatol* 2009;28:1241-1243.
3. Lodato F et al. Systemic lupus erythematosus following virological response to peginterferon alpha-2B in a transplanted patient with chronic hepatitis C recurrence. *World J Gastroenterol* 2006;12(26):4253-4255.
4. Wilson L et al. Autoimmune Disease Complicating Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Semin Arth and Rheum* 2002;32:163-173.

5. Onishi S et al. Systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome induced in a case by interferon- α used for the treatment of hepatitis C. *Lupus* 2010;19:753-755.
6. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *J B Spin* 2009;76:464-473.
7. Rizvi R et al. Interferon- α Induced Lupus in a patient with chronic hepatitis C virus. *J Clin Rheum* 2011;17(3):152-153.
8. Ho V et al. Severe Systemic Lupus Erythematosus induced by Antiviral Treatment for Hepatitis C. *J Clin Rheum* 2008;14(3):166-168.
9. Wilson L et al. Autoimmune Disease Complicating Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection. *Semin Arth and Rheum* 2002;32:163-173.
10. Touzot M et al. Polyarthrititis and anemia in a hemodialysis patient: systemic lupus erythematosus following treatment with interferon alpha. *Clin Nephrol* 2010;73(4):318-20.
11. Agarwal SK et al. Lupus activation with cerebritis following pegylated interferon in a hemodialysis patient. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(10):599-603.
12. Niewold TB et al. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Med Clin (Barc)*. 2004;30:123(15):597.
13. Martínez Alfaro E et al. Systemic lupus erythematosus syndrome induced by interferon therapy. *Med Clin (Barc)* 2004;123(15):597.
14. Kondo M et al. Lupus retinopathy associated with a high IFN-alpha level in the cerebrospinal fluid. *S Intern Med* 2002;41(9):754-6.
15. Muñoz-Rodríguez FJ et al. [Interferon alpha-2b induced lupus erythematosus in a patient with chronic hepatitis C infection]. *J Rev Clin Esp* 2002;202(5):299-300.
16. Fukuyama S et al. Systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):310-2.
17. Morris LF et al. Systemic lupus erythematosus diagnosed during interferon alfa therapy. *South Med J* 1996;89(8):810-4.
18. Neau JP et al. Development of chorea with lupus anticoagulant after interferon therapy. *Eur Neurol* 1996;36(4):235-6.
19. Kimura Y et al. Severe thrombocytopenia during interferon-alpha therapy for chronic active hepatitis C associated with systemic lupus erythematosus. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1994;85(11):329-33.
20. Flores A et al. Systemic lupus erythematosus following interferon therapy. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):787.
21. Mehta ND et al. 35-year-old patient with chronic myelogenous leukemia developing systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy. *Am J Hematol* 1992;41(2):141.
22. Hory B et al. Systemic lupus erythematosus-like syndrome induced by alpha-interferon therapy. *Eur J Med* 1992;1(6):379.
23. Tolaymat A et al. Systemic lupus erythematosus in a child receiving long-term interferon therapy. *CJ Pediatr* 1992;120(3):429-32.
24. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(2):241-50.
25. Timothy B, Niewold MD. Interferon Alpha-Induced Lupus Proof of Principle. *J Clin Rheum* 2008;14(3):131-132.
26. Okanoue T. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;5(3):283-91.
27. Vallin H et al. Patients with systemic lupus erythematosus have a circulating inducer of interferon - alpha production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 1999;115:196-202.
28. Vallin H et al. Anti-double-stranded DNA antibodies and immunostimulatory plasmid DNA in combination mimic the endogenous IFN - alpha inducer in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1999;163:6303-13.
29. Griemberg G et al. Inmunofluorescencia con Crithidia Luciliae para la detección de anticuerpos anti ADN, imágenes atípicas y su relación con enfermedad de Chagas y Leishmaniasis. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2006;66:3-8.
30. Tsukuma H et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328(25):1797.
31. Sinclair A et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007;16:972-980.
32. Wei Chen et al. Short-term outcomes of induction therapy with Tacrolimus versus Cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011;57(2):235-244.