

Vasculitis cutánea y plaquetopenia asociadas a terapia con interferón beta-1a. Quinto caso en el mundo

D. Scublinsky¹, M.A. Barreña¹, S. Payaslián¹, J. Correale²

¹Clínica Suizo Argentina. Servicios de Reumatología y Clínica Médica.

²FLENI, Servicio de Neurología, Sección Enf. Desmielinizantes.

Resumen

Aun cuando los eventos adversos hematológicos son comunes y dosis-dependientes en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) que reciben interferón beta-1a, existen sólo 5 casos en la literatura que describen la asociación con vasculitis cutánea.

Describimos el caso de un paciente de 40 años con diagnóstico de EM que estuvo bajo tratamiento con interferón beta-1a debido a reactivación de su enfermedad.

Fue recibido en la clínica debido a múltiples lesiones eritematopapulosas con centro claro en tronco y extremidades, y asociado con poliartralgias (principalmente de miembros inferiores). Cada incidente fue tratado con bajas dosis de esteroides. La biopsia de piel arrojó el resultado de vasculitis leucocitoclástica por lo que el interferón fue suspendido y reemplazado por glatiramer. Actualmente el paciente no volvió a presentar recaídas de la vasculitis.

Palabras clave: vasculitis cutánea, interferón beta, trombocitopenia, esclerosis múltiple.

Summary

Even though haematological adverse events are common and dose-dependent in Multiple Sclerosis (MS) patients that receive beta-1a interferon, there are few reports in literature describing the association with cutaneous vasculitis.

We report a case of a forty years old man with diagnosis of MS who was under treatment with beta-1a interferon because disease reactivation.

The patient was admitted at the clinic because of multiple and repetitive eruptions of erythematous macula and papula with clear core. There were also chronic and recurrent macular lesions in trunk and extremities. They were associated with small and large joints polyarthralgias and bilateral talalgia. Each incident had been previously treated with low doses of steroids that improved the clinical condition, but when the corticosteroid was removed, joint and skin episodes recurred.

Low platelet count was also discovered since the beginning of interferon treatment. Skin biopsy report informed: leukocytoclastic vasculitis. The clinical scenario was understood as a vasculitis and low platelet count associated with interferon beta-1a treatment. Therapy with interferon was discontinued and immunomodulation was switched to glatiramer. Nowadays the patient is asymptomatic, without skin and joint reactivations.

Key words: cutaneous vasculitis, interferon beta, thrombocytopenia, multiple sclerosis.

Correspondencia

Darío Scublinsky

E-mail: dscublin@yahoo.com.ar

Introducción

La vasculitis cutánea relacionada a la terapia con interferón (IFN) alfa ha sido ampliamente descrita en pacientes con hepatitis C. Pero son escasos los reportes que relacionan al interferón beta con dicha vasculitis, hallando en la literatura sólo cinco casos reportados¹⁻⁵. Por otro lado, las anomalías hematológicas (citopenias) son comunes y dependientes de la dosis, en pacientes con esclerosis múltiple (MS) que reciben interferón beta-1a, pero dichos eventos son generalmente leves y transitorios con escaso o nulo impacto sobre la adherencia al tratamiento⁶.

Caso clínico

Paciente de 40 años de edad, con diagnóstico de Esclerosis Múltiple desde 1998, en tratamiento con interferón beta-1a trisemanal por recaídas de enfermedad. Consultó por la presencia de múltiples episodios de lesiones cutáneas eritematosas con centro claro tipo eritema marginado, crónicas y recurrentes con afectación de tronco y extremidades asociadas a episodios de poliartalgias de pequeñas y grandes articulaciones y talalgia bilateral. Estos síntomas reaparecían luego de cada readministración de la droga. Cada episodio previo fue tratado con esteroides en bajas dosis con mejoría del cuadro; pero ante la suspensión del esteroide, se reiteraban los episodios en piel y articulaciones luego de cada aplicación de IFN. Asimismo presentó plaquetopenia crónica leve desde el inicio de la terapia con interferón.

Al examen físico no se detectó presencia de artritis. En piel de tronco y extremidades presentaba múltiples máculas y pápulas con centro claro y tendencia a la distribución centripeta (Figura 1).

Hallazgos de laboratorio: eritrosedimentación 4 mm/h; proteína C reactiva 10 mg/dl; leucocitos totales: 6000 (fórmula normal); hematocrito 41%; plaquetas 100.000/ml; frotis de sangre periférica con macroplaquetas. Resto de analítica normal. Factor antinuclear (FAN) negativo; Anti-DNA negativo; Anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) P positivo; Látex AR negativo. Complemento normal. Serología HIV, hepatitis B y C negativos. Crioglobulinas negativas.

Se efectuó biopsia de piel con sospecha de proceso vasculítico y se suspendió IFN hasta el resultado de la misma. El informe anatomopatológico reveló edema endotelial e infiltración de la pared vascular por polimorfonucleares con fragmentación de los núcleos (leucocitoclasia), hemorragia y trombosis. La tinción de PAS mostró un discreto infiltrado perivascular linfocítico y polimorfonuclear con leucocitoclasia y depósitos de fibrina, compatibles con vasculitis leucocitoclástica (Figuras 2 y 3).

Dado el análisis de causalidad con el medicamento utilizado⁷, se interpretó el cuadro clínico como vasculitis y plaquetopenia asociados a terapia con interferón beta-1a. Se suspendió en forma definitiva la terapia con interferón, rotándose dicho tratamiento a acetato de glatiramer (Copaxone^{NR}).

El paciente se encuentra actualmente asintomático, sin presencia de síntomas ni signos en piel y/o articulaciones.

Discusión

El uso de interferón beta en remisión-recaídas de esclerosis múltiple es una terapia establecida. El efecto beneficioso de este tratamiento es debido a inmunomodulación, con acción inhibitoria sobre la proliferación de leucocitos y en la presentación antigénica. Tanto el interferón beta-1b e interferón beta-1a han sido introducidos para administración por inyección vía subcutánea o intramuscular. Aproximadamente un 30% de reducción de recaídas es reportado por ambos productos, pero las diferencias son debidas al efecto sobre la progresión de discapacidad, y las reacciones adversas⁸.

Una ventaja significativa de eficacia del interferón beta-1a administrado tres veces por semana sobre interferón beta-1a intramuscular 30 microgramos una vez por semana fue demostrado a 24 y 48 semanas. Los eventos adversos más frecuentes son generalmente leves y clínicamente manejables⁹.

Dentro de los eventos adversos vinculados al mismo, los cambios hematológicos son comúnmente reportados en estudios clínicos. Sin embargo, la combinación de datos de ensayos clínicos y seguridad postmarketing han permitido evidenciar retrospectivamente que los efectos hematológicos asociados a la terapia con interferón beta-1a son infrecuentes. Las anomalías hematológicas fueron analizadas en seis estudios clínicos controlados y randomizados sobre interferón beta-1a en MS, cinco de ellos controlados con placebo. La información del tratamiento fue recogida de 2482 pacientes tratados por 6 meses, 1178 pacientes por 2 años y 786 por 6 años. Dichos resultados revelaron que el tratamiento con interferón beta-1a genera reducciones relacionadas con la dosis en todas las líneas celulares, predominantemente de la línea roja. Al menos dos tercios de los pacientes afectados por citopenias experimentan dicho descenso dentro de los primeros 6 meses de inicio de la terapia. La mayoría de ellas son leves y generalmente se resuelven dentro de 3-4 meses, mientras continúa la terapia¹⁰.

En nuestro caso, reportamos un paciente con MS bajo tratamiento con interferón beta-1a que presenta tanto evento adverso vasculítico en piel como poliartalgias asociado a plaquetopenia sin púrpura. Si bien esta última manifestación, como lo describe la literatura, no requirió

modificación en la terapéutica, las reiteradas manifestaciones vasculíticas en piel llevaron, en cambio, al retiro de dicha medicación y resolución de la signosintomatología asociada.

La asociación de este tipo de vasculitis con el uso de interferón es muy poco frecuente. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos podrían explicar en parte la fisiopatología de dicha vasculitis y la plaquetopenia, al menos en nuestro caso, pero no en otros publicados con ANCA negativos.



Figura 1. Lesiones dérmicas. Vasculitis medicamentosa.

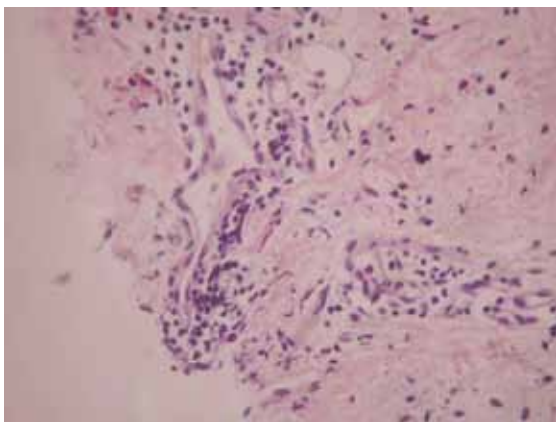


Figura 2. Biopsia de piel (I).

La histología evidenció edema endotelial e infiltración de la pared vascular por polimorfonucleares con fragmentación de los núcleos (leucocitoclasia), hemorragia y trombosis.

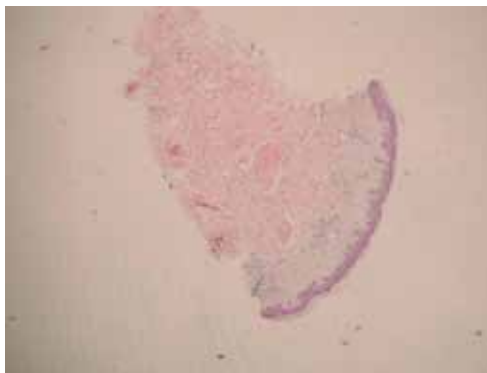


Figura 3. Biopsia de piel (II).

Bibliografía

1. Daza-Barriga JS. Small vessel vasculitis associated with the use of interferon beta-1a in multiple sclerosis. *Rev Neurol.* 2008 Jun 1-15; 46(11):702-3.
2. Serarslan G, Okuyucu E, Melek I, Hakverdi S, Duman T. Widespread maculopapular rash due to intramuscular interferon beta-1a during the treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Mar; 14(2):259-61.
3. Debat Zoguerh D, Boucraut J, Beau-Salinas F, Bodiguel E, Lechapis D, Pomet E. Cutaneous vasculitis with renal impairment complicating interferon-beta 1a therapy for multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* 2004 Nov; 160(11):1081-4.
4. Cohen BA, Greenberger PA, Saini S. Delayed occurrence of a severe cutaneous reaction in a multiple sclerosis patient taking interferon beta-1b. *Allergy Asthma Proc.* 1998 Mar-Apr; 19(2):85-8.
5. Szilasiová J, Gdovinová Z, Jautová J, Baloghová J, Ficová M, Bohus P. Cutaneous vasculitis associated with interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol.* 2009; 32(5):301-3.
6. Rieckmann P, O'Connor P, Francis GS, Wetherill G, Alteri E. Haematological effects of interferon-beta-1a (Rebif) therapy in multiple sclerosis. *Drug Saf.* 2004; 27(10):745-56.
7. Scublinsky D, Lipszyc PS, Setton J, Cerisola MV, Vales JE. Pharmacovigilance from the University: Experience in the Report of Adverse Events and Lack of Efficiency. *Drug Safety.* 2008; 31(10):885-960.
8. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response-European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, high-frequency interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2007 Sep; 29(9):2031-48.
9. Murdoch D, Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs.* 2005; 65(9):1295-312.
10. Tai YJ, Tam M. Fixed drug eruption with interferon-beta-1b. *Australas J Dermatol.* 2005 Aug; 46(3):154-7.