

Sarcoidosis pulmonar asociada a interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica

E. Ubiña-Aznar, N. Fernández-Moreno, R. Rivera-Irigoín, J.M. Navarro-Jarabo, G. García-Fernández, A. Pérez-Aisa, F. Vera-Rivero, F. Fernández-Pérez, P. Moreno-Mejías, I. Méndez-Sánchez, C. de Sola-Earle y A. Sánchez-Cantos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

RESUMEN

El tratamiento con interferón pegilado se utiliza habitualmente en la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C asociado a ribavirina. Entre los efectos secundarios del interferón encontramos un cuadro seudogripal junto con manifestaciones respiratorias banales que son muy frecuentes. Entre los efectos inmunomoduladores se encuentra la posibilidad de inducir o exacerbar fenómenos autoinmunitarios como la sarcoidosis cutánea o sistémica. Presentamos un nuevo caso de sarcoidosis pulmonar inducida por interferón pegilado en una mujer de 35 años con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C que a los 4 meses de iniciar el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina comenzó con clínica respiratoria que no tenía previamente e imagen radiológica de patrón micronodular en ambos campos pulmonares junto con adenopatías hiliares y mediastínicas. La biopsia transbronquial confirmó la presencia de granulomas sarcoideos. Tras el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar se suspendió el tratamiento antiviral con desaparición posterior de la clínica respiratoria.

PULMONARY SARCOIDOSIS ASSOCIATED WITH PEGYLATED INTERFERON IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

Treatment with pegylated interferon is usually used in active chronic hepatitis C in association with ribavirin. The adverse effects of interferon include influenza-like syndrome and mild respiratory manifestations, which are highly frequent. Among the immunomodulatory effects is the possibility of inducing or exacerbating autoimmune phenomena such as cutaneous or systemic sarcoidosis. We present a new

case of pulmonary sarcoidosis induced by pegylated interferon in a 35 year-old woman with chronic hepatitis C who developed respiratory symptoms 4 months after starting therapy with pegylated interferon associated with ribavirin. Radiological images showed a micronodular pattern in both pulmonary fields together with hilar and mediastinal adenopathies. Transbronchial biopsy confirmed the presence of sarcoidal granulomas. After the diagnosis of pulmonary sarcoidosis, antiviral therapy was suspended with subsequent resolution of the clinical symptoms.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida en la que hay una respuesta exagerada de la inmunidad celular¹. Diversos estudios sugieren que mediadores inflamatorios, en particular la interleucina 2 y el interferón (IFN) gamma, se encuentran relacionados con la patogenia de la enfermedad^{2,3}. El IFN se ha utilizado como indicación terapéutica de varias enfermedades, entre ellas, ciertas neoplasias, la esclerosis múltiple y como tratamiento frente a la infección producida por el virus de la hepatitis C. Además, se sabe que su acción inmunomoduladora puede inducir o exacerbar fenómenos autoinmunitarios, como la sarcoidosis⁴⁻⁶. Recientemente, se ha presentado en nuestra unidad un caso de un paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C que desarrolló síntomas respiratorios y un patrón micronodular bilateral en la radiografía de tórax sugerente de sarcoidosis, mientras recibía tratamiento con IFN.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 35 años, diagnosticada de infección crónica por el virus de la hepatitis C (genotipo 3 y carga viral > 2 millones de copias/ml) con datos histológicos de cirrosis hepática (grado I, estadio IV) que inició tratamiento con IFN pegilado (100 ng/semana) y ribavirina (800 mg/día) durante 6 meses. Al inicio del tratamiento comenzó con cefalea, trastornos del carácter/depresión, falta de concentración, artromialgias, hipore-

Correspondencia: Dra. E. Ubiña-Aznar.
Palencia, 41, 4.º A. 18008 Granada. España.
Correo electrónico: estherillau@hotmail.com

Recibido el 10-2-2005; aceptado para su publicación el 11-4-2005.

xia, reacción local a la inyección, disnea leve y tos seca irritativa, acompañado de normalización de los valores de transaminasas, y desarrolló una discreta leucopenia y trombocitopenia; fue necesario disminuir la dosis de ribavirina (600 mg/día) por la presencia de tos intensa. Al cuarto mes del tratamiento debido a la persistencia de la disnea y del cuadro seudogripal se remitió a consultas externas de neumología para estudio. Las pruebas radiológicas realizadas evidenciaban un patrón micronodular bilateral, con visualización de adenopatías mediastínicas e hiliares (figs. 1 y 2). La broncoscopia con biopsia transbronquial demostró la presencia de granulomas de tipo sarcoide. La espirometría fue normal. Tras el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar inducida por IFN se decidió suspender el tratamiento antiviral y se realizaron controles periódicos cada 6 meses mediante radiografía y espirometría. Tras la suspensión del tratamiento la paciente mostró una franca mejoría clínica y radiológica. Actualmente se encuentra en seguimiento en nuestra consulta de hepatología por la falta de respuesta al tratamiento antiviral.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que afecta al pulmón prácticamente siempre. El 30% de los pacientes presenta de forma aguda síntomas constitucionales asociados o no a síntomas respiratorios (tos, disnea y molestias retroesternales), mientras el 70% presenta de forma insidiosa síntomas respiratorios con escasa o nula clínica constitucional. La afectación pulmonar produce una enfermedad intersticial con progresión hacia fibrosis y en el 90% de los casos presenta anomalías en la radiografía de tórax (adenopatías hiliares bilaterales y patrón reticulonodular)⁷.

La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero parece que la enfermedad se desencadena por la presencia de una respuesta exagerada de los linfocitos T-helper ante determinados antígenos propios o externos que activan los monocitos de la sangre y, por consiguiente, la formación de granulomas en huéspedes genéticamente susceptibles¹.

Entre los mediadores inflamatorios involucrados en la patogenia de esta enfermedad se encuentra el IFN- α ⁴⁻⁶. Se trata de una molécula que, además de los efectos antivirales y antiproliferativos, presenta funciones inmunomoduladoras como la regulación de la diferenciación de células T facilitadoras por inhibición de la activación Th2, la inducción de producción de interferón gamma, la expresión del receptor de la interleucina 12 y la señalización de la interleucina 12, además de la neutralización de los efectos de la interleucina 4 que afectan la maduración de células T-facilitadoras⁸. De esto podría deducirse que el IFN- α administrado exógenamente influiría en la diferenciación de células T CD4 hacia la respuesta inmunitaria tipo Th1 con ulterior formación de granulomas.

El IFN- α se utiliza como terapia en distintas enfermedades (neoplasias, esclerosis múltiple, infección por virus de la hepatitis C); debido a su acción inmunomoduladora puede inducir o exacerbar fenómenos autoinmunitarios⁹, entre ellos hipo e hipertiroidismo, diabetes mellitus¹⁰, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, síndrome lupus-like, poliartropatía no específica, parálisis facial periférica¹¹ y sarcoidosis.

Aunque la asociación entre la sarcoidosis y la terapia con IFN se ha descrito en el pasado, puede ser que esta relación se encuentre subestimada, ya que los efectos secun-



Fig. 1. Radiografía de tórax: patrón micronodular bilateral.

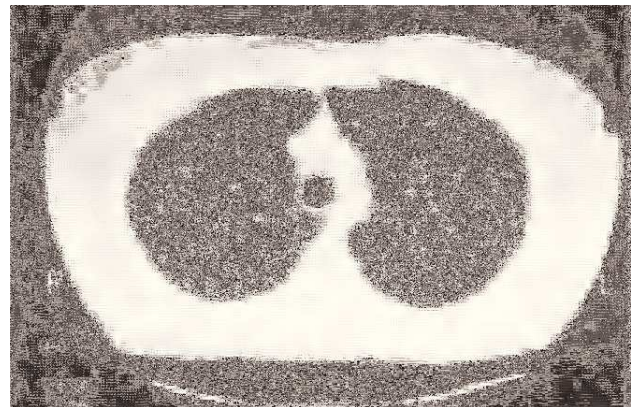


Fig. 2. Tomografía computarizada de tórax: patrón micronodular bilateral y adenopatías mediastínicas.

darios producidos por el IFN¹² y la clínica de presentación de la sarcoidosis son muy parecidos; es una clínica no específica, que incluye fiebre, malestar, fatiga, artralgias y anorexia. El primer caso descrito en la bibliografía médica fue en una mujer con carcinoma avanzado de células renales en la que se prescribió tratamiento con IFN- α ¹²; desde entonces se han publicado distintos casos de sarcoidosis inducidos por IFN- α , pero no hay hasta el momento ningún caso de sarcoidosis pulmonar inducido por IFN pegilado, como es nuestro caso.

El propósito de presentación de este caso es apoyar la hipótesis, ya planteada en la bibliografía médica, acerca del efecto inmunomodulador del IFN sobre la activación de los macrófagos y la formación de granulomas no caseificantes característicos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moller DR. Etiology of sarcoidosis. Clin Chest Med. 1997;18:695-706.
2. Pinkston P, Bitterman PB, Crystal RG. Spontaneous release of interleukin-2 by lung T-lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. N Engl J Med. 1983;308:793-800.

3. Robinson Bw, McLemore TL, Crystal RG, et al. Gamma interferon is spontaneously released by alveolar macrophages and lung T-lymphocytes in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest.* 1985;75:1488-95.
4. Pietropaoli A, Modrak J, Utell M. Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest.* 1999;116:569-72.
5. Hoffman RM, Jung MC, Motz R, et al. Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1996;25:283-91.
6. Rubinowitz A, Naidich D, Alinsonrin C. Interferon-induced sarcoidosis. *Journal of Computer Assited Tomography.* 2003;27:279-83.
7. Eklund A. Aetiology, pathogenesis and treatment of sarcoidosis. *Inter Med.* 2003;253:2-3.
8. Fels AOS, Nathan DF, Cohn ZA. Hydrogen peroxide release by alveolar macrophages from sarcoid patients and by alveolar macrophages from normal after exposure to recombinant interferons a, b and g and 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest.* 1987;80:381-6.
9. Conlon KC, Urba WJ, Smith JW, et al. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer.* 1990;65:2237-42.
10. De Artaza T, Sánchez JJ, González C, et al. Parálisis facial periférica durante el tratamiento con interferón en hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:434-5.
11. Primo Vera J. Diabetes mellitus tipo 1 inducida por interferón pegilado en 2 pacientes con hepatitis crónica C. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:69.
12. Okanouse T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 1996;25:283-91.
13. Abdi EA, Nguyen GH, Ludwig RA, et al. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 1987;59:896-900.