

Microangiopatía trombótica asociada a interferón beta-1a subcutáneo: ¿una complicación emergente? Descripción de un caso



Case report of thrombotic microangiopathy associated with subcutaneous interferon beta-1a: an emerging complication?

Sr. Editor:

El término microangiopatía trombótica (MAT) define una serie de alteraciones microvasculares con afectación de la pared vascular, que cursan habitualmente con anemia hemolítica microangiopática, agregación plaquetaria y trombocitopenia. Dependiendo de si prevalecen lesiones a nivel renal o cerebral, se han descrito 2 entidades clínicas: síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica¹.

Aunque la aparición de MAT puede deberse a diversas etiologías, los casos descritos de MAT asociada a fármacos han ido en aumento en la literatura en los últimos años; esta puede darse de forma aguda por un mecanismo inmunomediado, o de forma gradual habitualmente en relación con toxicidad dependiente de la dosis².

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con interferones son la aparición de síndrome pseudogripal, astenia, anorexia y reacciones cutáneas. Los efectos adversos a nivel renal y la MAT son infrecuentes pero bien conocidos en la literatura, más frecuentemente asociados al uso de interferones alfa^{3,4}. Los casos de MAT asociados al uso de interferón beta habían sido descritos de forma anecdótica en la literatura⁵⁻⁷. Sin embargo, recientemente se ha publicado un incremento en la declaración de casos de MAT, en probable relación con una modificación en la formulación del interferón beta-1a de administración subcutánea (Rebif®)⁷.

Presentamos el caso de un paciente que presentó una MAT tras 9 años de tratamiento con interferón beta-1a subcutáneo.

Varón de 36 años, con diagnóstico de esclerosis múltiple remitente-recurrente y en tratamiento con interferón beta-1a (Rebif® 44) desde 2004, con buena tolerancia, sin actividad clínica ni radiológica desde que inició el tratamiento (EDSS 1,5). Como resto de antecedentes, destacan una hipercolesterolemia en tratamiento con gemfibrozilo y un trastorno bipolar tratado con litio.

Ingresa por un cuadro progresivo de disnea, en el contexto de una insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica e hipertensión pulmonar. Durante el ingreso se objetivan cifras tensionales persistentemente elevadas, anemia normocítica-normocroma (Hb 8,3 g/dL) y trombocitopenia (76.000/mm³), con LDH elevada y presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica. No se objetivó deterioro de la función renal. Tras realizar estudio diagnóstico completo que descarta una etiología infecciosa, tóxica o autoinmune, se sospecha una MAT en probable relación con el tratamiento

con interferón beta. Se retira el Rebif® y se inicia corticoterapia (mg/kg/12 h) y plasmáferesis, logrando una mejoría progresiva tanto clínica como de los parámetros analíticos. El paciente presenta una descompensación psicótica y se procede a una retirada progresiva de la corticoterapia hasta su total suspensión. Un año después del episodio que motivó el ingreso, el paciente presenta una hipertensión arterial de difícil control farmacológico y no recibe tratamiento para la esclerosis múltiple, sin haber presentado nuevos brotes clínicos ni aumento de la carga lesional en los estudios radiológicos realizados.

En una publicación reciente en *New England Journal of Medicine*, Hunt et al.⁷ hacen una revisión exhaustiva de los casos de MAT asociados a interferón beta-1a declarados desde 1998 hasta agosto del 2013. Coincidiendo con una modificación en la formulación de Rebif® en 2007, se observa un aumento en la incidencia de casos reportados en países europeos que comparten dicha formulación. Este aumento de casos no se ha asociado a otras formulaciones de Rebif® ni a Avonex®, lo cual obliga a descartar una posible asociación entre el cambio de formulación y el incremento de casos reportados.

Los pacientes recogidos en este estudio, al igual que el paciente descrito, presentaron este cuadro clínico tras años de tratamiento bien tolerado y experimentaron un curso agudo y grave asociado a la presencia de hipertensión arterial severa. La MAT puede tener consecuencias fatales y puede conllevar el desarrollo de insuficiencia renal crónica e hipertensión farmacorresistente en un número importante de pacientes, lo cual obliga a un alto índice de sospecha para un diagnóstico y tratamiento precoces.

Bibliografía

1. Mahe J, Meurette A, Moreau A, Vercel C, Jolliet P. Renal thrombotic microangiopathy caused by interferon beta-1a treatment for multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7: 723–8.
2. George JN, Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B. Thrombotic microangiopathic syndromes associated with drugs, HIV infection hematopoietic stem cell transplantation and cancer. *Presse Med.* 2012;41(3 Pt 2):e177–88.
3. Zuber J, Martinez F, Droz D, Oksenhendler E, Legendre C. Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: A clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:321–31.
4. Harvey M, Rosenfeld D, Davies D, Hall BM. Recombinant interferon alpha and hemolytic uremic syndrome: Cause or coincidence? *Am J Hematol.* 1994;46:152–3.
5. Nerrant E, Charif M, Ramay AS, Perrochia H, Patrier L, de Champfleur NM, et al. Hemolytic uremic syndrome: An unusual complication of interferon-β treatment in a MS patient. *J Neurol.* 2013;260:1915–6.
6. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo ML, Martínez-Ara J, Robles A, Selgas R. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5: 97–100.
7. Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, Weller B, Bellamy C, Overell J, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med.* 2014;370:1270–1.

I. Azkune Calle^a, J.L. Sánchez Menoyo^{a,*}, J. Ruiz Ojeda^a,
J.C. García Moncó^a e I. Etxeguren Urkixo^b

^a *Servicio de Neurología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

^b *Servicio de Hematología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: sanchezmenoyo@yahoo.es,
joseluis.sanchezmenoyo@osakidetza.net
(J.L. Sánchez Menoyo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.j.nrl.2014.09.008>