

Eczema generalizado secundario al tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina en dos pacientes

Generalized eczema secondary to treatment with peginterferon alpha and ribavirin in two patients

E. Díez Recio, C. Sánchez Herreros, P. Belmar Flores, A. Vergara Sánchez, E. de Eusebio Murillo

Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá de Henares. España.

Correspondencia:

Esther Díez Recio

Servicio de Dermatología

Hospital General Universitario de Guadalajara

Universidad de Alcalá de Henares

C/Donantes de Sangre, s/n

19002 Guadalajara (España)

e-mail: ediez@sescam.jccm.es

Resumen

Los efectos adversos cutáneos del tratamiento con interferón alfa o la combinación de interferón alfa y ribavirina en pacientes con hepatitis crónica C son relativamente frecuentes, pero son principalmente locales y relacionados con el lugar de inyección del interferón. Sin embargo, las reacciones eczematosas a distancia o generalizadas son raras. La introducción de los interferones alfa pegilados podría aumentar la frecuencia de estas lesiones cutáneas.

(E. Díez Recio, C. Sánchez Herreros, P. Belmar Flores, A. Vergara Sánchez, E. de Eusebio Murillo. Eczema generalizado secundario al tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina en dos pacientes. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(3):117-120)

Palabras clave: Eczema, efectos adversos, interferón, interferón pegilado, ribavirina, hepatitis C.

Summary

Treatment with interferon alpha or interferon alpha plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C frequently cause cutaneous local side effects limited to the injection sites. Distant or generalized eczematous reactions are rare. However, distant lesions may increase with the use of pegylated interferons alpha.

Key words: Eczema, adverse effects, interferon, peginterferon, ribavirin, hepatitis C.

El tratamiento actual para la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la administración combinada de interferón (IFN) con ribavirina durante 24 a 48 semanas, consiguiéndose una respuesta sostenida, con negativización del VHC en más del 40% de los casos[1].

La afectación de la piel en el seno de este tratamiento es muy frecuente. Entre el 5-12% de los pacientes sometidos a tratamientos crónicos con IFN alfa sufren alguna patología

cutánea[2, 3]. Dentro de las alteraciones de la piel, muchas son de carácter local, mientras que otras aparecen a distancia. Las alteraciones locales son las más frecuentes, siendo el eritema en el lugar de la inyección la presentación más frecuente[4]. En raras ocasiones se ha descrito el desarrollo de lesiones eczematosas a distancia del punto de inyección. También se han descrito la aparición de dermatosis no eczematosas como la sarcoidosis, urticaria, fenómeno de Ray-



Figura 1. Placas redondeadas eritematosas en cuello.

naud y alopecia, y exacerbaciones de dermatosis preexistentes como la dermatitis atópica, liquen plano, psoriasis o lupus eritematoso[5, 6].

Se presenta dos casos de eczema generalizado, secundario al tratamiento combinado con interferón alfa 2b pegilado y ribavirina en dos pacientes con hepatitis crónica por VHC.

Caso clínico 1

Mujer de 54 años de edad, sin antecedentes personales de interés, que acudió por presentar lesiones cutáneas pruriginosas de cuatro semanas de evolución. Cuatro meses antes había sido diagnosticada de hepatitis crónica por VHC, recibiendo tratamiento con interferón alfa-2b pegilado 80 mcg/kg semanal por vía subcutánea y ribavirina 800 mg diarios por vía oral. A la exploración presentaba placas eritematosas y otras hiperpigmentadas en tronco, cuello y brazos, de forma bilateral y simétrica (Figura 1). El estudio analítico, incluyendo hemograma, bioquímica e IgE fueron normales, excepto la elevación de las transaminasas que presentaba previo al cuadro.

Caso clínico 2

Varón de 49 años de edad, sin antecedentes personales de interés, diagnosticado de una hepatitis crónica por VHC recibiendo tratamiento con interferón alfa 2b pegilado 100 mcg/kg semanal administrado por vía subcutánea y ribavirina 1.200 mg/día por vía oral. Consultó por presentar placas eritematosas, algunas con vesiculación, localizadas principalmente en tronco, cuello, axilas, brazos y dorso manos, distribuidas de forma bilateral y simétrica, pruriginosas, de tres semanas de evolución (Figura 2). El hemograma y bioquímica incluyendo e IgE fueron normales.



Figura 2. A) Placas eritematosas con vesiculación en dorso manos. B) Placas eritematosas en tronco y axila.

El estudio histológico de ambos pacientes era similar, mostrando un cuadro de dermatitis de interfase con lesiones de tipo atracción vacuolar y liquenoides, con necrosis de queratinocitos, e infiltrados linfocitarios perivasculares en la dermis.

Los pacientes fueron diagnosticados de eczema generalizado debido al tratamiento con interferón pegilado y riba-

Tabla 1. Grupos de riesgo.

– Eritema-edema persistente	– Alopecia
– Necrosis	– Vasculitis
– Esclerosis	– Absceso subcutáneo
– Vesículo-ampollas	– Pioderma gangrenoso
– Nódulos	– Granulomas
– Eczema	

virina. De acuerdo con el servicio de digestivo no se suspendió el tratamiento, asociando corticoides tópicos y antihistamínicos con una mejoría parcial de la sintomatología. El cuadro se resolvió a las tres semanas de terminar el tratamiento, con hiperpigmentación postinflamatoria en la paciente 1 y a las dos semanas en el paciente 2.

Comentario

Las complicaciones cutáneas de estos tratamientos son relativamente frecuentes (12-33%), habiéndose demostrado en varios estudios que la frecuencia de las lesiones cutáneas con la terapia combinada es mayor que si se emplean ambos fármacos por separado[5]. Principalmente se han descrito lesiones cutáneas inflamatorias locales, en general relacionadas con el lugar de la inyección del IFN, siendo mucho más infrecuentes las lesiones cutáneas generalizadas y a distancia[4]. Los efectos adversos cutáneos se producen con mayor frecuencia entre 2 y 4 meses después de iniciado el tratamiento[5]. En los casos en los que se realizó estudio histopatológico mostraban una dermatitis espongiótica[5-7]. Las pruebas epicutáneas realizadas en algunos pacientes no fueron demostrativas[5].

La pegilación es la adición de una molécula de polietilenglicol al IFN, de esta forma se consigue aumentar la vida media y mejorar la farmacocinética de la proteína, consiguiendo tasas de respuesta sostenida significativamente

mejores[8]. Se ha sugerido el posible papel del polietilenglicol en el desarrollo de esta dermatitis eczematosa, ya que este producto ha sido asociado a la dermatitis de contacto, sin embargo, esta dermatitis eczematosa también se ha observado en los pacientes que utilizaban el IFN no pegilado[9].

La patogenia del proceso es desconocida, aunque se supone que el efecto inmunomodulador del IFN puede causar respuestas aberrantes de los linfocitos T frente a diferentes estímulos como la exposición solar, traumatismo o la irritación cutánea. También se ha postulado el papel de una predisposición atópica subyacente. La relación entre la dermatitis y el IFN se confirma por el hecho de que la interrupción del tratamiento es seguido de la remisión del cuadro en 2-3 semanas y el reinicio del IFN causa la recidiva del cuadro[5].

La necesidad de suspender el tratamiento es una cuestión controvertida. La resolución de las lesiones cutáneas se produce a las 2-3 semanas después de la suspensión, siendo a veces posible completar el tratamiento al asociar corticoides tópicos[10], aunque en algunos casos ha sido necesario la retirada de la terapia[5, 11]. Por tanto, es recomendable continuar con el tratamiento si las complicaciones o los efectos secundarios no son extremadamente graves.

La incidencia de reacciones cutáneas en el curso del tratamiento con IFN y ribavirina es desconocido. Es posible que la introducción de los IFN pegilados esté aumentando la frecuencia de aparición de complicaciones cutáneas graves, aunque su patogenia es desconocida, siendo necesarios estudios posteriores para confirmarlo[11].

Conclusiones

Presentamos estos dos casos para llamar la atención sobre los efectos adversos cutáneos del tratamiento combinado de la hepatitis crónica C, que podrían aumentar con la introducción de los nuevos IFN pegilados.

Bibliografía

1. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
2. Paquet P, Pierard-Franchimont C, Arrese JE, Pierard GE. Effects indésirables cutanés des interférons. *Rev Med Liege* 2001; 56: 699-702.
3. Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa 2a (Roferon-A) in cancer patients. *Cancer* 1986; 57 (Supl. 8): 1709-15.
4. Fernández H, Requena L. Erupciones cutáneas medicamentosas. Ed Signament Edicions, SL. 2003.
5. Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D, Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a series of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1142-6.
6. Guillot B, Blázquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low dose alpha interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004; 208: 49-54.
7. Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 2004; 140: 215-7.
8. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al.

- Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
9. Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garrucciu G, Manzoni NE, Careddu GF et al. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon? *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 20-3.
 10. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Pérez-Álvarez R, Pérez-Oliva. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an interdisciplinary assessment. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1028-54.
 11. Ruiz de Casas A, García-Bravo B, Camacho F. Eczema generalizado secundario a tratamiento combinado con interferón alfa-2-a pegilado y ribavirina en un paciente con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 122-3.