

Trombocitopenia grave de probable mecanismo autoinmune, en relación con el tratamiento con interferón en un paciente con hepatitis crónica por el virus C

M. Carnero-Fernández^a, J.R. Pineda^b y J.M. Lite-Álvarez^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

^cServicio de Hematología. Hospital Meixoeiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. España.

RESUMEN

Describimos el caso de un varón de 20 años de edad, que desarrolló una trombopenia grave y clínica hemorrágica 5 meses después de iniciarse tratamiento con interferón pegilado por una hepatitis C crónica. Dicha trombopenia no remontó tras la suspensión del fármaco y transfusión de plaquetas y fue corregida con inmunoglobulinas y corticoides por vía intravenosa. De ello deducimos que muy probablemente se trata de una trombopenia autoinmune, en relación con el tratamiento con interferón. Un descenso moderado en la cifra de plaquetas es un efecto adverso común de este fármaco. Sin embargo, en la bibliografía se ha descrito que los descensos muy notables, asociados posiblemente con complicaciones hemorrágicas graves, son muy poco frecuentes.

SEVERE THROMBOCYTOPENIA WITH PROBABLE AUTOIMMUNE MECHANISM ASSOCIATED WITH INTERFERON THERAPY IN A PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C

We describe the case of a 20-year-old man who developed severe thrombocytopenia and hemorrhagic complications 5 months after beginning pegylated interferon therapy for chronic hepatitis C. Interferon therapy was stopped and platelets were transfused, but the platelet count did not increase until treatment with immunoglobulins and intravenous corticosteroids was started. Therefore, we believe this would suggest a possible autoimmune mechanism for the development of thrombocytopenia with interferon therapy. Mild reduction in platelets count is a common adverse effect of this drug. Nevertheless, severe decreases and secondary serious hemorrhagic complications have been infrequently described in the literature.

INTRODUCCIÓN

Entre los posibles efectos adversos del tratamiento con interferón, tanto recombinante como pegilado, se encuentran los hematológicos: neutropenia (el 32-70% de los casos), trombocitopenia (22-70%) y anemia (24-65%). Hay que tener en cuenta que dichos efectos pueden deberse en algún caso a la enfermedad de base. Habitualmente, el descenso en la cifra de plaquetas asociado con el tratamiento con interferón se produce gradualmente en los primeros meses, estabilizándose alrededor de la octava semana y recuperando valores basales en aproximadamente 1 mes tras la retirada del fármaco. Las trombocitopenias graves y las complicaciones hemorrágicas, que obligan a la suspensión prematura del tratamiento, son un hallazgo muy poco común.

Entre los mecanismos patogénicos propuestos para explicar la trombocitopenia secundaria al tratamiento con interferón se encuentran el efecto inhibitorio directo de este fármaco sobre los megacariocitos, la alteración en la producción de trombopoyetina y los fenómenos autoinmunes con formación de anticuerpos antiplaquetarios, cuya patogenia no ha sido totalmente aclarada.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 20 años, diagnosticado de hepatitis crónica por el virus C en el año 2002, sin alergias medicamentosas conocidas ni otros antecedentes personales de interés. Se inició tratamiento con interferón pegilado (120 µg a la semana) y ribavirina (1.200 mg al día) en abril del año 2004 y, salvo un cuadro seudogripal, inicialmente no presentó otra sintomatología en relación con dicho tratamiento.

Partiendo de hemogramas previos normales, 5 meses después de iniciar el tratamiento se detecta una trombopenia grave ($22 \times 10^9/l$) sin evidencia de diátesis hemorrágica, por lo que se suspendió el tratamiento antiviral. Una semana después, el paciente presentó sangrado cutáneo (hematomas y petequias) y mucoso (epistaxis y gingivorragias); en la analítica se detectó una trombopenia más grave ($1 \times 10^9/l$), motivo por el que se decide ingresar al paciente. En la exploración física destacaba que el paciente estaba afebril, normotenso y presentaba petequias en las extremidades superiores e inferiores, la región periumbilical y el paladar blando, con una lesión hemorrágica de aproximadamente 0,5 cm en la mucosa de la mejilla izquierda y hematomas en las extremidades en diferentes estadios evolutivos. No había adenopatías accesibles. La aus-

Correspondencia: Dra. M. Carnero-Fernández.
Corvo Mariño, 6-8.º E. 36205 Vigo. Pontevedra. España.
Correo electrónico: tumismo@edu.xunta.es

Recibido el 4-11-2005; aceptado para su publicación el 9-1-2006.

cultación cardiopulmonar era normal y en la palpación abdominal no se detectaba esplenomegalia.

En el hemograma los valores obtenidos fueron: plaquetas $1 \times 10^9/l$, hemoglobina 12,7 g/dl, volumen corpuscular medio 94,6 fL, RDW 14%, leucocitos $3,02 \times 10^9/l$ (fórmula normal). En el frotis de sangre periférica, se constató la presencia de megatrombocitos sin evidencia de esquistocitos. El test de Coombs directo fue negativo, las cifras de reticulocitos de 88.000/ μl y la VSG de 15 mm/h. El estudio de coagulación (actividad de protrombina, TTPA y fibrinógeno) se encontraba dentro de la normalidad. En la bioquímica general, la LDH fue de 449 U/l y el resto de los parámetros presentaban valores normales. La función tiroidea fue normal y los anticuerpos antitiroideos y antinucleares negativos. El ARN de virus C era menor de 1 log, y la serología de hepatitis B y virus de la inmunodeficiencia humana fue negativa. El aspirado de médula ósea mostraba buena celularidad global, megacariocitos en proporción elevada y el resto de líneas hematopoyéticas bien representadas. La biopsia de médula no presentaba alteraciones relevantes. La radiología de tórax no evidenció hallazgos patológicos.

Ante la trombopenia grave y la clínica hemorrágica, se transfundieron dos unidades de plaquetas, sin evidencia de adecuado rendimiento pos-transfusional (plaquetas en el control postransfusional, $6 \times 10^9/l$). Se inició entonces tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (1 mg/kg/día) durante 2 días y metilprednisolona intravenosa (2 mg/kg/día), con lo que desaparecieron los signos de hemorragia. En los controles analíticos posteriores se observó un ascenso progresivo de la cifra de plaquetas, cuyo valor 1 semana después de iniciar el tratamiento era de $82 \times 10^9/l$, sin que el paciente presentara incidencias significativas durante éste.

DISCUSIÓN

La hepatitis crónica por el virus C es en realidad una enfermedad multisistémica, asociada con frecuencia a diversas manifestaciones extrahepáticas, como crioglobulinemia mixta y sus complicaciones, otras vasculitis sistémicas, linfoma esplénico de linfocitos vellosos, porfiria cutánea tarda, síndrome de Sjögren, citopenias (leucopenia, anemia, trombocitopenia), entre otras. La patogenia de estas manifestaciones en relación con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) permanece en muchos casos sin aclarar¹.

Se sabe que la infección por el VHC puede ocasionar una grave alteración en la respuesta inmune del huésped, incluido el desarrollo de autoinmunidad. Se cree que estos mecanismos autoinmunes pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la lesión hepática, así como en el desarrollo de complicaciones extrahepáticas.

En relación con la trombocitopenia asociada con la hepatitis C crónica, también se han implicado estos mecanismos (producción de autoanticuerpos contra glucoproteínas plaquetarias), además de otros conocidos, como la destrucción periférica por hiperesplenismo, inadecuada producción de trombopoyetina e infección de plaquetas y megacariocitos¹⁻⁵.

En cuanto al manejo de la trombocitopenia asociada al VHC, la terapia combinada con interferón y ribavirina (tratamiento aceptado de la infección crónica por este virus) se ha descrito como probablemente la mejor opción terapéutica, mostrándose eficaz en casos de trombopenia inmune resistente a tratamientos convencionales, como esteroides, inmunosupresores o inmunoglobulinas intravenosas^{1,5,6}.

Por otra parte, el tratamiento con interferón, tanto recombinante como pegilado, se ha descrito con frecuencia asociado con el desarrollo de trombocitopenia, normalmente de intensidad leve-moderada. Mucho más rara parece la plaquetopenia grave, con posibles complicaciones hemorrágicas significativas, como en el caso clínico que hemos descrito.

En cuanto a la patogenia del descenso en el recuento plaquetario, se han descrito varios mecanismos como posiblemente implicados: supresión reversible de la médula ósea, alteración en la producción de trombopoyetina y reacciones autoinmunes⁸⁻¹². Tanto interferón como peginterferón (y, según algunos autores¹⁰⁻¹², en mayor medida este último), pueden inducir o exacerbar procesos autoinmunes debido a sus propiedades inmunomoduladoras⁹.

El manejo habitual de la trombocitopenia secundaria al tratamiento con interferón consiste en la disminución de la dosis o la suspensión del tratamiento. En caso de un descenso grave de la cifra de plaquetas, puede ser necesario el uso de inmunoglobulinas o corticoides intravenosos. No obstante, estas medidas pueden influir negativamente en la evolución de la infección por el VHC^{8,10}.

Parece que la terapia combinada con interferón y ribavirina, además de ser el régimen terapéutico más efectivo en la actualidad de la hepatitis crónica por el VHC, induce trombocitopenia significativa con menor frecuencia que en el caso de monoterapia con interferón^{5,8,10}. En el caso de nuestro paciente, el ARN del VHC era negativo tras 5 meses de tratamiento combinado, y presentaba una respuesta viral sostenida 2 meses después de la suspensión del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Séne D, Limal N, Cacaoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review. *Metab Brain Dis.* 2004; 19:357-71.
2. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, et al. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2040-44.
3. Almeida AJ, Campos-de-Magalhaes M, Pereira O, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study. *Ann Hematol.* 2004;83:434-40.
4. Narita R, Asaumi H, Abe S, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura with acute hepatitis C viral infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:462-72.
5. Barel C, Bilger K, Ninet J, Scoazec JY, Dumortier J. Treatment of hepatitis C virus-associated thrombocytopenic purpura with a combination of interferon alfa-2b and ribavirin. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35:200-6.
6. Rajan S, Liebman HA. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am J Hematol.* 2001; 68:202-9.
7. Sevastianos VA, Deutsch M, Dourakis SP, Manesis EK. Pegylated interferon-2b-associated autoimmune thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:706-7.
8. Jiménez M, Rojas M, Piñar A, et al. Sustained response to combination therapy in a patient with chronic hepatitis C and thrombocytopenia secondary to α -interferon. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:567-69.
9. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepatitis.* 2004; 11:477-78.
10. Ong JP, Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Clev Clin J Med.* 2004;71:17-21.
11. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:3-8.
12. Dieterich D, Spivak JL. Hematologic disorders associated with hepatitis C virus infection and their management. *Clin Infect Dis.* 2003;37:533-41.