

## Artritis en una paciente con hepatitis crónica por virus C tratada con interferón alfa

**Sr. Director:** Desde que se utilizan terapias biológicas dirigidas al control de enfermedades infecciosas, tumorales o autoinmunes, se ha observado la aparición de enfermedades relacionadas con la regulación del sistema inmunitario. El tratamiento actual de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) se basa en la asociación de interferón y ribavirina. De entre los múltiples efectos secundarios referidos con este tratamiento, las artralgias y las mialgias son efectos adversos frecuentes que aparecen aproximadamente en el 30 y el 50%, respectivamente, de los pacientes tratados, sin diferencias de presentación entre los que reciben interferón solo o asociado a ribavirina<sup>1</sup>. No obstante, la aparición de una artritis durante el tratamiento con interferón en pacientes con hepatitis por el VHC es un hecho excepcional<sup>2-4</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 39 años diagnosticada en 1994, a raíz de una hipertransaminasemia, de una hepatitis C, genotipo 3. No refería haber recibido transfusiones ni el consumo de drogas por vía parenteral. En febrero de 2002 y hasta septiembre del mismo año siguió tratamiento con interferón alfa-2b a dosis de 3 millones de unidades por vía subcutánea 3 veces por semana y 800 mg/día de ribavirina. Se observó una respuesta completa con normalización de las transaminasas y negativización del ARN del VHC. Coincidiendo con el inicio del tratamiento antiviral, la paciente presentó brotes de dolor articular que afectaban de forma simétrica a las grandes y las pequeñas articulaciones, que se acompañaron de tumefacción y aumento de calor local y cedieron espontáneamente en una semana. La paciente nos fue remitida en octubre de 2002, tras finalizar el tratamiento con interferón. En la exploración física se observó dolor y tumefacción en las articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas y choque rotuliano en rodilla izquierda. La radiología no mostró erosiones, y en los análisis practicados destacaron los siguientes datos: VSG de 8 mm, proteína C reactiva de 0,3 mg/dl, factor reumatoide de 49 U/l y HLA-DR4 positivo; HLA-B27, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas y HBsAg negativos. El hemograma y los parámetros bioquímicos habituales se situaron dentro de la normalidad. El ARN del virus de la hepatitis C seguía siendo negativo. La sintomatología de la paciente remitió con ibuprofeno a dosis de 600 mg cada 8 h, y permaneció asintomática hasta la actualidad.

El interferón es una glucoproteína que se produce en las células nucleadas en respuesta a diferentes

estímulos como antígenos, virus o células tumorales. Existen tres tipos de interferón: alfa, producido por los macrófagos y cuya síntesis es inducida por virus; beta, producido por los fibroblastos, y gamma, producido por los linfocitos T y células *natural killer* (NK), que es además un importante mediador de la inflamación. Por sus propiedades antiviral, inmunomoduladora y antitumoral, el interferón se utiliza en el tratamiento de enfermedades como la hepatitis B y C, la esclerosis múltiple y diversos tipos de cáncer como la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, el melanoma, el cáncer renal o los linfomas no hodgkinianos<sup>5-10</sup>. Su mecanismo de acción está en relación con su intervención en la respuesta inmunitaria. Así, aumenta la expresión de moléculas HLA de clase I y II, y estimula a los macrófagos, así como la función citotóxica y NK, inhibe a las células supresoras y aumenta la síntesis de inmunoglobulinas. Todo ello puede dar lugar a la puesta en marcha de enfermedades autoinmunes y a la aparición de autoanticuerpos en torno al 20% de los pacientes tratados con interferón<sup>11</sup>.

En 1990, Roonblön et al<sup>12</sup> describieron la aparición de un lupus en una mujer de 23 años sometida a un tratamiento con interferón alfa por estar afectada de un tumor carcinoide apendicular. Los mismos autores, un año más tarde<sup>11</sup>, revisaron 135 casos de tumores carcinoideos, todos ellos tratados con interferón alfa, y encontraron patología autoinmune en 25 de ellos: 18 tiroiditis autoinmunes, 4 anemias perniciosas, 2 vasculitis leucocitoclásicas y un lupus eritematoso sistémico. A partir de este momento aparecen diversas publicaciones que relacionan el tratamiento con interferón con la puesta en marcha de diferentes enfermedades autoinmunes, como poliartritis<sup>7</sup> y tiroiditis, lupus<sup>13</sup> y miopatía hipotiroidea<sup>14</sup>, así como la presencia de autoanticuerpos<sup>6-7</sup>. Se han descrito casos aislados de artritis por interferón en pacientes afectados de distintas enfermedades tumorales<sup>2,5,6,9,10</sup> o en portadores de hepatitis crónica por virus B<sup>5</sup> o C<sup>3,8</sup> tratados con este fármaco. Se han descrito verdaderas artritis reumatoideas seropositivas, erosivas, incluso nodulares<sup>10,15</sup>, monoartritis<sup>5</sup> y artritis psoriásica en un paciente que previamente padecía una psoriasis cutánea<sup>3</sup>.

En la mayoría de los pacientes estos cuadros remiten al suspender el tratamiento con interferón y se reactivan al reintroducir el fármaco. Otros han requerido tratamiento sintomático con ácido acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios (AINE), como sucedió en nuestra paciente, corticoides a dosis bajas o fármacos inmunomoduladores como la hidroxicloroquina, metotrexato o azatioprina dirigidos a inducir la remisión. En los pacientes en los que se ha determinado el HLA-DR4 y éste ha sido positivo, la artritis ha evolucionado de forma crónica<sup>3,6,8,9</sup>.

Ferrazzi et al revisaron los casos de 5 pacientes previamente diagnosticados de artritis reumatoide y tratados con interferón alfa por leucemia o hepatitis C activa. Estos autores documentaron un empeoramiento de los síntomas articulares en 4 pacientes, 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento con interferón, requiriendo un aumento en las dosis de corticoides en todos los casos y de metotrexato en uno. Wandl et al<sup>13</sup> revisaron 137 casos hematológicos tratados con interferón alfa y gamma y observaron que 27 pacientes desarrollaron síntomas reumáticos, 3 de los cuales presentaban una artritis. En el caso presentado la poliartritis se ha atribuido al tratamiento con interferón por su coincidencia en el tiempo y la desaparición al retirarlo. No hemos encontrado ningún artículo en el que se relacione la administración de ribavirina, que simultáneamente recibió la paciente, con el desarrollo de artritis. Consideramos que la artritis es una complicación poco frecuente en los pacientes tratados con interferón, no reproduce un patrón clínico uniforme y puede manifestarse en forma mono, oligo o poliarticular. No tiene relación con el tipo de interferón utilizado, ya que puede aparecer tanto con interferón alfa, beta o gamma, ni con las dosis utilizadas. Parece que la presencia de un HLA-DR4 positivo podría predisponer a una mayor tendencia a la cronidad.

C. Pitarch<sup>a</sup>, T. Mariné<sup>a</sup>, F. Nonell<sup>b</sup> y M. Torres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Reumatología. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. <sup>b</sup>Servei de Medicina Interna. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

## Bibliografía

1. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al, for the International Therapy Group. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92.
2. Nadir F, Fagioli S. Rheumatoid arthritis: a complication of interferon therapy. *J Oklahoma State Med Assoc* 1994;87: 228-30.
3. Makino Y, Hirotoshi T. Arthritis in a patient with psoriasis after interferon-alpha for chronic hepatitis C. *J Rheumatol* 1994; 21:771-2.
4. Chung A, Older SA. Interferon-alpha associated arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1844-5.
5. Arslan S, Basgöze S. Interferon-alpha associated monoarthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:58-60.
6. Levesque MC, Ward FE. Interferon-beta1A induced polyarthritis in a patient with the HLA-DRB1\*0404 allele. *Arthritis Rheum* 1999;42:569-73.
7. Conlon KC, Walter JU. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990;65:2234-41.
8. Passos E, Teles P. Rheumatoid arthritis induced by alpha-interferon therapy. *Clin Rheumatol* 2001;20:297-9.
9. Johnson DM, Samina QH. Rheumatoid arthritis complicating adjuvant interferon-alpha therapy for malignant melanoma. *J Rheumatol* 1999;26:1009-10.
10. Uneo Y. Alpha-interferon induced nodular rheumatoid arthritis in renal cell carcinoma. *Ann Intern Med* 1992;117:266-7.
11. Rönnblom LE, Gunnar VA. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991;115:178-83.
12. Rönnblom LE, Öberg KE, Alm GV. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon treatment in a patient with malignant carcinoid tumour. *Int J Med* 1990;227: 207-10.
13. Wandl BU, Nagel-Hiemke M. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;65:70-4.
14. Álvarez-Pío A, López-Fernández J. Miopatía hipotiroidea en un paciente con hepatitis crónica por virus C en tratamiento con interferón-alpha. *Rev Esp Reumatol* 2003;30:12-9.
15. Chazerain P, Olivier M. Rheumatoid arthritis-like after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1992;116:427.