

Síndrome hemofagocítico secundario a la administración de Peg-interferon



Secondary hemophagocytic syndrome due to Peg-interferon administration

Sr. Director:

El síndrome hemofagocítico se define como un estado de hiperinflamación caracterizado por una estimulación ineficaz de la respuesta inmune que genera una hiperactivación permanente de macrófagos y linfocitos T citotóxicos¹.

Este síndrome puede desencadenarse por múltiples factores incluyendo procesos neoplásicos, enfermedades autoinmunes, infecciones o la administración de ciertos fármacos, siendo lo antiepilépticos el grupo con mayor número de casos notificados^{2,3}.

Presentamos un caso de síndrome hemofagocítico desencadenado tras la el inicio del tratamiento frente al Virus de la Hepatitis C (VHC). Se trata de un varón de 47 años trasplantado de hígado en 2012 por cirrosis secundaria a infección por VHC genotipo 1a, iniciando desde entonces tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y ácido micofenólico. El paciente desarrolló un cuadro de rechazo agudo a los seis meses del trasplante que requirió tratamiento con corticoides, presentado mejoría tras tratamiento.

Ocho meses después del trasplante se confirma reinfección por VHC, revelándose en la biopsia hepática

hepatitis colestásica, por lo que se decide iniciar tratamiento antiviral bajo la modalidad de uso compasivo con sofosbuvir 400 mg/día, ribavirina 800 mg/día y Peg-interferón alfa 2a 180 µg semanalmente. Tras mala tolerancia a la primera dosis de interferón, el paciente acude a consultas tras la segunda inyección refiriendo mal estado general, fiebre de 38°C, aumento de su hipertrigliceridemia basal hasta 1238 mg/dL, disnea a mínimos esfuerzos e intensa ictericia, motivo por el cual se decide el ingreso para el estudio.

En los primeros días del ingreso el paciente presenta pancitopenia marcada, con plaquetopenia ($11 \times 10^3/\mu\text{L}$), leucopenia ($0,97 \times 10^3/\mu\text{L}$), neutropenia ($0,4 \times 10^3/\mu\text{L}$) y anemia (8,6 g/dL) que requiere la administración de transfusiones sanguíneas y de factor estimulante de granulocitos. Además la analítica refleja valores elevados de ferritina (5851 ng/mL) y un empeoramiento de su función hepática, con aumento de la bilirrubina hasta 34,1 mg/dL. A los dos días del ingreso el paciente es trasladado a UCI por disnea e hipotensión. Bajo sospecha de síndrome hemofagocítico, se realiza una punción de medula ósea, revelando esta aislados de histiocitos con hemofagocitos.

Se decide suspender tratamiento antiviral completo, solicitándose serología para herpes simple, varicela-zoster, herpesvirus-6, parvovirus, citomegalovirus, virus Epstein-Barr y hemocultivos para descartar *Mycobacterium tuberculosis*, dado que el paciente presentaba antecedentes de tuberculosis latente con tratamiento incompleto debido al desarrollo de toxicidad hepática por isoniazida. Todos estos resultados fueron negativos.

Durante sus estancia se decide iniciar tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y corticoides a dosis de 1 mg/kg /día (dosis total = 80 mg), manteniéndose la dosis completa durante 15 días y reduciendo posteriormente la dosis gradualmente. El paciente mejora de

estado en UCI e inicia de nuevo tratamiento antiviral esta vez solo con ribavirina (400 mg/día) más sofosbuvir (400 mg/día). Se observó una mejoría sintomática del paciente, con desaparición de fiebre y reducción plasmática de ferritina (2663 ng/mL) y triglicéridos (256 mg/dL). A los trece días de iniciar el tratamiento con corticoides se repitió la punción de medula ósea descartándose la presencia de hemofagocitos. Dado el deterioro analítico y el grado de disfunción de injerto, el paciente fue incluido en lista de espera a trasplante. Mantuvo buen estado general aunque continuó con plaquetopenia grave y aumento progresivo de las enzimas hepáticas y bilirrubina, falleciendo al mes a cause de una peritonitis bacteriana previa al trasplante.

El síndrome hemofagocítico constituye una entidad grave con elevado riesgo de mortalidad. Aunque su patogenia no es del todo conocida², se han identificado ciertos factores genéticos responsables de la aparición de este síndrome que, junto a una serie de factores desencadenantes de una estimulación del sistema inmune tales como infecciones o la administración de ciertos fármacos, pueden generar una activación incontrolada de macrófagos histiocíticos. Este defecto genético en la estimulación del sistema inmune se ha relacionado con un defecto en la activación de citoquinas, asociándose a un aumento de los niveles de citoquinas circulantes, tales como interleucinas, TNF o prostaglandinas¹.

La pancitopenia asociada a síndrome hemofagocítico ha sido descrita tras el uso de distintos fármacos: gluco péptidos, trimetoprim-sulfametoxazol y fármacos antiepilépticos, destacando fenitoína³⁻⁵.

Los interferones constituyen un grupo de compuestos con capacidad de estimular el sistema inmune. Los efectos adversos que se asocian con mayor importancia al tratamiento antiviral con Peg-interferon alfa son estados depresivos y toxicidad hematológica⁶. No obstante, la aparición de síndrome hemofagocítico debida al inicio del tratamiento frente al VHC aún no ha sido descrita en la literatura.

El resultado del análisis de causalidad, empleando la escala de probabilidad establecida por Naranjo⁷, encontró la relación entre la administración del fármaco y síndrome hemofagocítico como posible. No se ha demostrado con absoluta certeza que peg-interferón alfa sea el agente desencadenante de este síndrome. No obstante, la secuencia temporal, la ausencia de infecciones y la capacidad de los interferones para estimular la respuesta inmune (células *Natural Killer* y macrófagos) hacen pensar que este fármaco pueda desencadenar este síndrome. Además, la readministración de ribavirina y sofosbuvir sin la administración de peg-interferón alfa y la no reaparición del síndrome apuntan a la implicación de este último como posible desencadenante del mismo. La plaquetopenia no llegó a recuperarse, no pudiendo discri-

minarse del deterioro de la función del órgano trasplantado. No obstante la segunda punción de la médula si confirmó la recuperación del síndrome.

No existe un tratamiento específico para el síndrome hemofagocítico. La ciclosporina, por su papel supresor de la función de linfocitos T, las dosis altas de corticoides y las inmunoglobulinas se han mostrado eficaces en distintos casos publicados¹. Además, las transfusiones sanguíneas, el uso de factores estimulantes de granulocitos y el soporte respiratorio suelen ser medidas necesarias en estos pacientes. Parece además necesario aplicar rápidamente e tratamiento para evitar un desenlace fatal.

Este caso muestra que la administración de peg-interferón alfa 2a podría estar implicado en la aparición de síndrome hemofagocítico. Por tanto, cabe sospechar de la aparición de este síndrome en aquellos pacientes que presenten pancitopenia tras el inicio de la terapia antiviral frente al VHC. El caso presentado fue notificado al centro regional de farmacovigilancia. La notificación de sospechas de acontecimientos adversos por fármacos no descritas en la literatura es una herramienta fundamental para establecer nuevas asociaciones causales entre la aparición de manifestaciones clínicas y administración de fármacos.

Bibliografía

- Herrero Hernández A, Ramírez Jiménez S, García Martín F, Martínez Valverde A. [Hemophagocytic syndromes]. *An Esp Pediatr.* 1998;49(3):230-6.
- Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
- Gümü H, Kumanda S, Per H, Karakükçü M. Hemophagocytic syndrome associated with high-dose lamotrigine. *Pediatr Int.* 2007;49(5):672-3.
- Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med.* 2002;112(7):592-3.
- Rawanduzy A, Sarkis A, Rovit RL. Severe phenytoin-induced bone marrow depression and agranulocytosis treated with human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Case report. J Neurosurg.* 1993;79(1):121-4.
- Pegasys®. Ficha Técnica. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines>.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.

J. Ruiz Ramos¹, E. Domingo Chiva², C. Planells Herrero¹ y J. L. Poveda Andrés¹

¹Hospital Universitari i Politècnic La Fe. ²Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jrzmrs@gmail.com
(Jesús Ruiz Ramos).

Recibido el 21 de septiembre de 2013; aceptado el 25 de noviembre de 2013.

DOI: 10.7399/FH.2014.38.1.1129