

## Fenómeno de Raynaud secundario y vasculitis cutánea asociados al uso de interferón

### Secondary Raynaud's phenomenon and cutaneous vasculitis associated with the use of interferon

MARIO ANDRÉS HERNÁNDEZ, JOSÉ RICARDO RUIZ, DIEGO VICENTE LIZARAZO  
• BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

#### Resumen

Se presenta el caso de un hombre adulto con fenómeno de Raynaud secundario y refractario al manejo médico asociado a vasculitis cutánea, que previamente venía recibiendo interferón beta para tratamiento de esclerosis múltiple. La agresividad del proceso requiere la interrupción de la medicación, la utilización de vasodilatadores, inhibidores de endotelina 1, simpatectomía bilateral por videotoracoscopia, aplicación de toxina botulínica periarterial interdigital en manos y terapia inmunosupresora con corticoide a altas dosis y ciclofosfamida obteniendo detención del proceso isquémico, pero con pérdida anatómica asociada. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 81-84).

**Palabras clave:** *fenómeno de Raynaud, interferón, autoinmunidad, vasculitis cutánea.*

#### Abstract

The case of an adult male with secondary Raynaud's phenomenon refractory to medical management and associated with cutaneous vasculitis who previously had been receiving interferon beta for multiple sclerosis treatment, is presented. The aggressiveness of the process required the interruption of the medication, the use of vasodilators, inhibitors of endothelin-1, bilateral thoracoscopic sympathectomy by video, peri-arterial interdigital botulinum toxin application in hands and immunosuppressive therapy with high dose corticosteroids and cyclophosphamide, obtaining arrest of the ischemic process, but with associated anatomical loss. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 81-84).

**Keywords:** *Raynaud's phenomenon, interferon, autoimmunity, cutaneous vasculitis.*

Dr. Mario Andrés Hernández Sómerson: Residente Tercer Año de Medicina Interna; Dr. Diego Vicente Lizarazo Hurtado: Residentes Segundo Año de Medicina Interna; Dr. José Ricardo Ruiz Cabrera: Residente Segundo Año de Dermatología. Universidad El Bosque, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia. Dr. Mario Andrés Hernández Sómerson. Bogotá, D.C. (Colombia).

E-mail: somerson18@hotmail.com, somerson18@gmail.com

Recibido: 9/X/2012 Aceptado: 16/X/2013

#### Introducción

El fenómeno de Raynaud es causado por vasoespasmo episódico e isquemia de las extremidades y otras zonas distales en respuesta a estímulos emocionales y al frío. Puede ser primario o secundario a una condición subyacente y hasta en 20% de los casos, puede ser la primera manifestación de enfermedades del tejido conectivo. Algunos medicamentos se han relacionado a su aparición, principalmente: derivados del ergot, betabloqueadores y metisergida, siendo la relación con drogas biológicas rara vez reportada.

El interferón tipo I se utiliza en la práctica clínica hace más de dos décadas, múltiples patologías incluyendo esclerosis múltiple, hepatitis B y C y procesos neoplásicos como linfoma folicular, sarcomas y melanomas son susceptibles de tratamiento con esta molécula. Su uso ampliado ha llevado consigo la aparición de efectos adversos muy variables, comprometiendo prácticamente la totalidad de los sistemas corporales e incluso la inducción de procesos autoinmunes

y vasoespásticos, cuyo impacto en la calidad de vida y los costos aún no ha sido medido.

Al revisar la literatura, existen pocas publicaciones de fenómenos de Raynaud y su relación con interferón. Se reporta un caso al respecto y se realiza una discusión con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos y los resultados de las series publicadas.

#### Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 72 años y de raza mestiza, que consulta al servicio de urgencias en mayo de 2012 con cambios en la coloración de los dedos de ambas manos dados por palidez seguida de cianosis e hipermia, asociado a dolor y parestesias de un mes de evolución.

Como antecedente de importancia el paciente presentaba diagnóstico de esclerosis múltiple desde 10 años atrás, manejado desde entonces con interferón beta 1 alfa a dosis de 44 microgramos cuatro veces por semana, que requirió

tres meses antes ajuste a dos dosis semanales por elevación de transaminasas.

Al examen físico de ingreso con evidencia clara de fenómeno de Raynaud en ambas manos, ingurgitación yugular grado II, velamiento de ruidos cardiacos y disminución del murmullo vesicular en ambas bases con edema grado II en miembros inferiores. Mediante tomografía de tórax y ecocardiograma se evidencia: derrame pleural bilateral y derrame pericárdico de 650 cc con signos de taponamiento cardiaco, ambos compatibles con exudado linfocítico. Se realiza perfil de autoinmunidad, toracentesis y pericardiocentesis, cuyos resultados se destacan en las Tablas 1 y 2, ecografía doppler arterial de miembros superiores no evidencia estenosis significativas. Por su asocio con inducción de autoinmunidad se suspendió interferón y se consideró como causa autoinmune la presencia de serositis, por lo cual se inició manejo con bolos de metilprednisolona de 250 mg intravenosos por tres días. Presenta mejoría paulatina de edemas periféricos y derrames, con persistencia de fenómeno de Raynaud a pesar de manejo vasodilatador con nifedipino a dosis de 60 mg/día y losartán a dosis de 200 mg/día, episodios sostenidos y de duración prolongada de cianosis distal y posterior aparición de úlceras digitales y necrosis en los primeros cinco días luego de su ingreso, a nivel de segundo y quinto dedos de la mano derecha y

segundo y cuarto dedos mano izquierda (Figura 1). Se adiciona manejo con sildenafil a dosis progresiva hasta 100 mg/día y se realiza biopsia de piel a nivel del pulpejo de segundo dedo de la mano derecha, reportando hallazgos compatibles con fenómeno de Raynaud y vasculitis cutánea (Figura 2), la videocapilaroscopia reporta alteración severa de la arquitectura capilar sin patrón definido. Con clara evidencia de proceso autoinmune dados por paraclínicos y biopsia de piel se continúa prednisolona a 1 mg/Kg/día y ciclofosfamida 500 mg intravenosos quincenales por cuatro dosis. Ante persistencia de isquemia digital se decide realización de simpatectomía bilateral por videotoracoscopia, la cual se realiza al séptimo día de hospitalización, obteniendo leve mejoría de isquemia digital a las 48 horas de la intervención, pero con posterior recrudecimiento del proceso, por lo que es llevado a inyección interdigital periarterial de toxina botulínica en ambas manos, hasta dosis de 100 UI. Se adiciona manejo con bosentán a dosis de 62.5 mg/12 h. Luego de 15 días del manejo inmunosupresor se evidencia clara delimitación de la isquemia dejando como secuela necrosis de falange distal

Tabla 1. Perfil de autoinmunidad en suero.

Laboratorio	Valor	Resultado
Factor reumatoide	67.5 UI/mL	Positivo
Proteína C reactiva	6 mg/dL	Elevada
VSG	44 mm/hora	Elevada
Anticuerpos antinucleares	1: 1280 patrón moteado	Positivo
Complemento sérico C3	88.3 mg/dL	Normal
Complemento sérico C4	24.2 mg/dL	Normal
Anticuerpos antiRO (EIA)	97.3	Positivo fuerte
Anticuerpos antiLA (EIA)	70.7	Positivo fuerte
Anticuerpos antiSm y antiDNA dc	Negativo	Negativo
Crioglobulinas	Negativo	Negativo
Anticuerpos anticromatina	Negativo	Negativo
Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos	Negativo	Negativo
Anticuerpos anticardiolipinas IgG e IgM	Negativos	Negativos
Anticuerpos antiB2 GP-1	Negativo	Negativo
Anticoagulante lúpico	Negativo	Negativo

Tabla 2. Perfil de autoinmunidad en líquido pericárdico.

Laboratorio	Valor	Resultado
Factor reumatoide	21.2 UI/mL	Positivo
Complemento C3	46.3 mg/dL	Disminuido
Complemento C4	9.9 mg/dL	Disminuido
Anticuerpos antinucleares	1: 1280 patrón granular	Positivo



Figura 1. Fenómeno de Raynaud. Isquemia y necrosis distal en dedos de la mano.

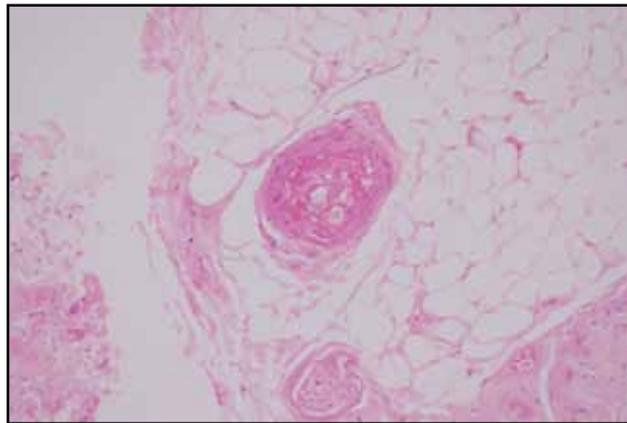


Figura 2. Microfotografía a 40X, tinción con hematoxilina y eosina. Necrosis fibrinoide de áreas vasculares de pequeño y mediano calibre.

y media del segundo dedo y del pulpejo de quinto dedo de la mano derecha con necesidad de amputación.

### Discusión

Los interferones fueron descritos inicialmente por Isaacs y Lidenmann en 1957 y su nombre fue acuñado gracias a la capacidad de interferir con la replicación viral en cultivos celulares (1). Existen tres tipos de interferones (I-III), entre los cuales la familia tipo I ha sido ampliamente estudiada y sus efectos los más conocidos, se subdivide en cinco grupos: alfa, beta, mi, épsilon y kappa, de ellos los dos primeros son los más utilizados en la práctica clínica (2). Los interferones constituyen el principal mecanismo de defensa contra la infección viral, pero a su vez tienen funciones inmunomoduladoras produciendo activación general del sistema inmune, inducción de la maduración y activación de células presentadoras de antígenos, aumento en los niveles de muchas citoquinas y sus receptores, así como de moléculas coestimuladoras, también se han encontrado en la vía de activación de linfocitos ayudadores y citotóxicos (3).

Desde 1980 se iniciaron los estudios clínicos que validan su uso en múltiples patologías, principalmente de tipo infeccioso, pero también en neoplasias hematológicas y como en el caso reportado, en esclerosis múltiple (2, 4). El interferón alfa se encuentra disponible como interferón alfa-2a, alfa 2a pegilado, alfa 2b y alfa 2b pegilado, mientras el interferón beta es comercialmente disponible como beta 1a y beta 1b (2). El interferón alfa se une 1000 veces con mayor afinidad a su receptor que el interferón beta, por lo cual los efectos adversos, especialmente autoinmunes, se observan en mayor asociación al primero (5). Dentro de los efectos adversos de la medicación encontramos principalmente fiebre, artralgias, mialgias, escalofríos como los más comunes y menos frecuencia tenemos: convulsiones, alteración del estado de conciencia, síntomas gastrointestinales, dolor musculoesquelético y arritmias cardíacas, angina e infarto agudo de miocardio (2, 5). Su relación a la inducción de enfermedades autoinmunes durante la terapia se encuentra demostrada, siendo la enfermedad tiroidea la más común, seguida de lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis y vitiligo. La presencia de fenómeno de Raynaud y otros fenómenos vasculares constituyen un efecto adverso de creciente reporte, como se describirá a continuación (6).

Schapiro y colaboradores reportan la serie más grande descrita en la literatura de asociación entre uso de interferón y fenómeno de Raynaud, 24 casos en total encontrados desde 1967 hasta el año 2001. El uso de interferón beta se documentó en 10 pacientes, con síntomas que variaban desde leve vasoespasmo hasta isquemia y necrosis digital con necesidad de amputación en seis casos. La aparición de fenómeno de Raynaud se produjo desde pocas semanas luego del uso del medicamento hasta incluso 10 años después y la recuperación parcial o completa sólo pudo demostrarse en siete casos (7).

Al-Zahrani y colaboradores, reportan 13 casos de pacientes con neoplasias hematológicas en manejo con interferón alfa que presentaron fenómenos vasculares entre la tercera semana y los tres primeros años desde su inicio, siendo los más frecuentes la isquemia digital, necrosis de los dedos y el fenómeno de Raynaud, encontrando también condiciones menos frecuentes como microangiopatía trombótica y vasculitis pulmonares probadas con biopsia. En esta serie todos los pacientes requirieron terapia inmunosupresora (corticoides y ciclofosfamida) para el control de los síntomas (6).

Los mecanismos por los cuales la terapia con interferones tipo I induce fenómenos vasculares no están bien dilucidados. Los interferones tipo I y tipo II están claramente implicados en la autoinmunidad. Por la vía de estímulos a receptores Toll-Like pueden activarse células presentadoras de autoanticuerpos, llevando a activación células T autorreactivas. Este estímulo igualmente activa a células B, promoviendo la expresión de autoanticuerpos reactivos contra complejos DNA-RNA. Las señales de interferón alfa y beta promueven y amplifican la activación de linfocitos T y B, además de aumentar la expresión de otras citoquinas y moléculas de complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II (6). Otros mecanismos propuestos incluyen: efecto vasoespástico directo del medicamento, activación de linfocitos T reactivos contra células endoteliales, estimulación de la angiogénesis e incluso actividad procoagulante resultando en oclusión arterial por trombos (5).

En el caso particular del paciente presentado, la aparición de los síntomas se dio luego de tres años de aplicación de interferón beta-1 alfa, con sintomatología muy agresiva predominantemente isquémica y necrosis digital asociada a proceso vasculítico. Llama la atención, la elevación de autoanticuerpos (antiRo, antiLA y ANAS) y compromiso seroso asociado (este hallazgo no reportado previamente en la literatura), con alta probabilidad de tratarse de lupus inducido por medicamento. Aún más, bastante llamativo la severidad de la manifestación llevando a la pérdida anatómica en un periodo corto de tiempo, a pesar del manejo vasodilatador e inmunosupresor, lo cual constituye la minoría de los casos reportados.

El manejo del fenómeno de Raynaud refractario constituye un reto médico por la latente posibilidad de amputación que conlleva su presencia (8, 9). El manejo específico de los casos asociados a uso de interferón no difieren del manejo habitual. En la gran mayoría de las series, el retiro de la droga y terapia vasodilatadora resulta eficaz en los casos leves, siendo los casos refractarios requirentes de medidas intervencionistas e incluso terapia inmunosupresora, máxime cuando se asocia a vasculitis de cualquier tipo.

La aplicación de toxina botulínica periarterial interdigital merece especial atención. Es una técnica cada vez más utilizada como tratamiento de casos severos y refractarios. Se ha propuesto como mecanismo de acción el bloqueo del vasoespasmo por inhibición de la vasoconstricción inducida por frío y por la prevención de reclutamiento de receptores

alfa 2 en el músculo liso vascular en condiciones de frío. Iorio y colaboradores revisan cinco estudios publicados hasta el año 2010, que incluían pacientes con dolor isquémico, úlceras digitales y resistencia al manejo médico, la dosis de toxina botulínica utilizada estuvieron entre 10 y 100 UI con mejoría de dolor entre 75 y 85% y mejoría de úlceras hasta en 100%. Como complicación principal: debilidad de musculatura intrínseca hasta en 27% de los casos, se requieren ensayos clínicos controlados para probar su eficacia (10).

### Conclusiones

Aunque la presencia de enfermedades autoinmunes asociadas al uso clínico de interferón se considera un evento adverso conocido, creciente evidencia se acumula respecto a la inducción de procesos vasculares, incluyendo fenómeno de Raynaud y vasculitis como manifestación rara de efecto adverso a esta medicación, por lo cual debe considerarse siempre que se pretenda utilizar para cualquier patología.

El manejo de estos casos varía dependiendo de la severidad del proceso, siendo el retiro del medicamento obligatorio

y la terapia vasodilatadora, la pieza angular, dejando la terapia intervencionista e inmunosupresión para los casos refractarios o asociados a patología autoinmune demostrada.

### Referencias

1. **Choubey D, Mougil KD.** Interferons in autoimmune and inflammatory diseases: regulation and roles. *J Interferon Citokine Res* 2011; **31(12)**: 857 – 865.
2. **Burdick LM, Somani M, Somani AK.** Type I IFNs and their role in the development of autoimmune disease. *Expert Opin Drug Saf* 2009; **8(4)**: 459 – 472.
3. **Biggioggero M, Gabbriellini L, Meroni PL.** Type I interferon therapy and its role in autoimmunity. *Autoimmunity* 2010; **43(3)**: 248 – 254.
4. **Baccala R, Kono DH, Theophilopoulos AN.** Interferons as pathogenic effectors in autoimmunity. *Immunological Reviews* 2005; **204**: 9 -26.
5. **Sozzani S, Bosisio D, Scarsi M.** Type I interferon and systemic autoimmunity. *Autoimmunity* 2010; **46(3)**: 196 – 203.
6. **Al-zahrani H, Gupta V, Minden HA.** Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leukemia & lymphoma* 2003; **44(3)**: 471 – 475.
7. **Schapria D, Nahir AM, Hadad N.** Interferon-induced Raynaud's syndrome. *Sem Arthritis Rheum* 2002; **32**: 157 – 162.
8. **Baumhäkel M, Bönm M.** Recent achievements in the management of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010; **6**: 207 – 214.
9. **Leiven TI.** Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag* 2010; **6**: 167 – 177.
10. **Iorio ML, Masden DI, Higgins JP.** Botulinumtoxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Sem Arthritis Rheum* 2012; **41**: 599 – 603.