

Halo nevi asociados al tratamiento con interferón beta-1a

Halo Nevi Associated With Interferon Beta-1a Therapy

Sr. Director:

Los interferones son un grupo de más de 20 glucoproteínas producidas por numerosas células del organismo en respuesta a la presencia de virus, RNA de doble cadena, polipéptidos y productos bacterianos. Todos comparten la capacidad de inhibir la replicación viral y la proliferación celular, y de regular y modular las células del sistema inmunitario¹. Desde un punto de vista inmunológico aumentan la expresión de moléculas de clase I y/o II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y estimulan los linfocitos asesinos naturales (NK).

Existen dos tipos de interferones: el tipo 1, que a su vez se divide en alfa, beta, omega y tao, y el tipo 2 que engloba el interferón gamma. Los principales interferones de interés en medicina son el tipo alfa, producido predominantemente por los leucocitos, el beta por los fibroblastos y el gamma por los linfocitos T (LT) y células NK. Sus principales aplicaciones en medicina son el tratamiento de las neoplasias malignas, las enfermedades virales y las enfermedades autoinmunes. El tipo 1 tiene un efecto más importante como antiviral y el tipo 2 un efecto más específico en la regulación de la respuesta inmune¹.

Presentamos el caso de una mujer de 22 años con antecedentes de esclerosis múltiple diagnosticada hacía 8 meses en tratamiento con interferón beta-1a a dosis de 22 mcg subcutáneo 3 veces por semana desde hacía 3 meses. La paciente acudió a la consulta refiriendo la aparición de despigmentación alrededor de los nevi, que había comenzado a las pocas semanas del inicio del tratamiento con interferón. Por otro lado no existían antecedentes personales ni familiares de vitiligo ni presentaba halo nevi previos.

En la exploración física se observó un halo hipopigmentado acrómico en la práctica totalidad de los nevi de la paciente, en número de 15, fundamentalmente en espalda (fig. 1) y también en varios nevi intradérmicos faciales

(fig. 2). Los nevi eran estables, de larga evolución y ninguno presentaba atipia clínica ni dermatoscópica.

El interferón fue bien tolerado, sin alteraciones en la función hepática o tiroidea, con control satisfactorio de la esclerosis múltiple, encontrándose en remisión.

El halo nevi expresa un fenómeno de autoinmunidad que se manifiesta como un halo hipopigmentado-acrómico alrededor del nevi que a menudo termina con la desaparición del mismo. En el estudio histológico se aparece un infiltrado linfocitocitario contra los melanocitos. La participación del sistema inmune en la génesis de este fenómeno viene apoyada por la presencia o el incremento de los linfocitos T, fundamentalmente las células CD8 +, y las células presentadoras de antígenos en el lugar de la despigmentación^{2,3}. Además, la producción y activación endógena y local de interferón tipo 1 se han visto involucradas en la regresión del melanoma y de otras lesiones melanocíticas³.

El interferón beta-1b y 1a está aprobado por la FDA para el tratamiento de la esclerosis múltiple en la forma recurrente-remitente. Ha demostrado ser un fármaco modificador del curso de la enfermedad pudiendo prevenir y distanciar las exacerbaciones⁴. Actúa como inmunomodulador, activando las células T citotóxicas CD8+, y podría modificar la respuesta inmunitaria. Los efectos secundarios más frecuentes son las reacciones inflamatorias en el punto de inyección y los síntomas pseudogripales. También se observa la elevación asintomática de enzimas hepáticas y citopenias. Raramente puede provocar diversos fenómenos de autoinmunidad tales como tiroiditis, miastenia gravis, artritis reumatoide, lupus eritematoso, fenómeno de Raynaud^{4,5} y, de forma muy poco frecuente, se describe la aparición de hepatitis autoinmune⁵. Durante su administración pueden detectarse en ocasiones autoanticuerpos tales como antitiroglobulina y antimicrosomales de significado incierto⁶.

Nuestro caso representa la primera descripción que relaciona la aparición de halo nevi múltiples con el uso de interferón beta-1a. Existe un caso descrito en el que el paciente desarrolló vitiligo durante el tratamiento con interferón beta-1a y que mejoró con la suspensión del mismo⁷. Los autores postulan que el interferón beta 1-a podría estimular a los linfocitos CD8+ para que reconozcan proteínas derivadas de melanocitos, que se sabe juegan



Figura 1 Halo nevi en espalda.



Figura 2 Halo nevi faciales.

un papel predominante en el vitiligo. Existen también varios casos descritos de vitiligo con el uso de interferón alfa-2^a 8.

Aunque no se conoce la fisiopatología exacta del halo nevi y del vitiligo, las dos manifestaciones parecen tener una fisiopatología común presentándose en muchas ocasiones asociados. Varias teorías permiten sugerir que son el resultado de una respuesta inmunológica contra los melanocitos, probablemente mediados por la activación de células CD8+, tal como podría ocurrir con el uso de interferón.

En la revisión de la literatura hay dos casos documentados de aparición de halo nevi múltiples súbitos de novo por fármacos, con el uso de infliximab e imatinib^{9,10}. El primero se desarrolló junto a un empeoramiento de una alopecia areata previa y los autores proponen que los fármacos anti-TNF inducen fenómenos de autoinmunidad entre los que incluyen la alopecia areata y los halo nevi. El segundo aparece relacionado con la inhibición de la c-kit tirosinasa.

En conclusión, nuestra paciente desarrolló halo nevi múltiples de novo a las pocas semanas del inicio del interferón. Creemos que en este caso existe una relación entre el uso de interferón y el desarrollo de halo nevi múltiples por la asociación temporal y la modificación del sistema inmune que este tratamiento induce con la activación de células CD8+, hecho importante en la fisiopatología de la aparición del halo nevi, favoreciendo fenómenos de autoinmunidad. Como ya se ha observado, el uso de interferón, no solo sistémico sino también intralesional, reduce el tamaño o elimina algunas metástasis de melanoma, probablemente por el mismo mecanismo que induce la formación de halo nevi y vitiligo, y pone de manifiesto la importancia de la inmunidad en la biología de las lesiones melanocíticas y abre el camino a posibles vías terapéuticas en el tratamiento del melanoma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical applications and toxicities. *The Oncologist*. 2001;6:34–55.
- Zeff RA, Freitag A, Grin CM, Grant-Kels JM. The immune response in halo nevi. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:620–4.
- Wenzel J, Bekisch B, Uerlich M, Haller O. Type I Interferon-Associated Recruitment of Cytotoxic Lymphocytes. A common mechanism in regressive melanocytic lesions. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:37–48.
- Gold R, Rieckmann P, Chang P, Abdalla J. The long-term safety and tolerability of high-dose interferon beta-1a in a relapsing-remitting multiple sclerosis: 4-year data from the PRISMS study. *Eur J Neurol*. 2005;12:649–56.
- Duchini A. Autoimmune Hepatitis and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:767–8.
- Speciale L, Saresella M, Caputo D, Ruzzante S, Mancuso R, Calvo MG, et al. Serum autoantibodies presence in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon 1a and 1b. *J Neurovirol*. 2000;6:S57–61.
- Kocer B, Nazliel B, Oztas M, Batur HZ. Vitiligo and multiple sclerosis in a patient treated with interferon beta-1a: a case report. *Eur J Neurol*. 2009;19:78–9.
- Seckin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatric Dermatology*. 2004;21:577–9.
- Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and the novo occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. *Dermatology*. 2008;216:185–6.
- Fava P, Stroppiana E, Savoia P, Bernengo MG. Halo nevi related to treatment with imatinib in a dermatofibrosarcoma protuberans patient. *J EADV*. 2010;24:244–5.

E. Vera-Iglesias*, M. García-Arpa y P. Sánchez-Caminero

F.E.A. Servicio de Dermatología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: everaig@hotmail.com

(E. Vera-Iglesias).

doi:10.1016/j.ad.2011.02.018

Granulomatosis anogenitales

Anogenital Granulomatosis

Sr. Director:

Los procesos granulomatosos crónicos y recidivantes de localización anogenital se caracterizan por una clínica consistente en úlceras, fisuras y linfedema, junto con el hallazgo histopatológico de una inflamación granulomatosa no necrotizante. Pueden deberse a diversas etiologías, siendo la enfermedad de Crohn (EC) la más frecuentemente relacionada, aunque en ocasiones no se halla una causa subyacente. Estos casos sin etiología conocida han recibido la denominación de granulomatosis anogenitales (GA)¹.

El primer caso se trata de una mujer de 52 años que consultó por lesiones excrecentes, de aspecto pseudocondi-

lomatoso y fisuras en el pliegue interglúteo de seis meses de evolución. Recibió tratamiento mediante extirpación quirúrgica, perdiéndose el seguimiento hasta 5 años después, momento en que desarrolló lesiones vulvares y perineales de curso crónico y recidivante. El cuadro clínico consistía en úlceras, un marcado edema de la vulva, fisuras longitudinales dispuestas en los pliegues y placas induradas, excrecentes en la zona interglútea (fig. 1). El examen histopatológico, tanto de la región vulvar como de la perianal, mostró un infiltrado linfocitario en dermis reticular con presencia de granulomas no necrotizantes constituidos por células gigantes multinucleadas (fig. 2A y B). Las pruebas complementarias realizadas, incluyendo hemograma, bioquímica, radiografía de tórax y cultivos microbiológicos, no mostraron hallazgos, salvo una velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada: 52 mm/h. Una colonoscopia con toma de biopsias colorrectales permitió descartar enfer-