



Palacio de Convenciones de La Habana, Cuba
15 al 19 de mayo de 2023

Anticuerpos antiplaquetarios asociados al uso de interferón pegilado en una paciente con policitemia Vera

Norma Dominga Fernández Delgado¹,
Yamila Adams Villalón¹,
Víctor Delahanty Martínez²
Gilberto Soler Noda¹,
Alexis Morán Fernández¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba

² Hospital Militar Central "Carlos J Finlay", La Habana, Cuba

Resumen:

Introducción: El interferón alfa es un medicamento no leucemogénico que se ha usado por más de 30 años como tratamiento de primera y segunda línea en la Policitemia Vera, sobre todo en pacientes jóvenes, por su efecto directo sobre la hematopoyesis. El interferón alfa pegilado ofrece ventajas sobre el convencional en cuanto a frecuencia de administración y menores reacciones adversas. Entre las reacciones adversas de los interferones están descritas las citopenias y la aparición de manifestaciones alérgicas y autoinmunes. Hasta donde se conoce no hay reportes de asociación del interferón pegilado como monoterapia con la producción de anticuerpos antiplaquetarios.

Presentación de caso. Paciente femenina con Policitemia Vera que desarrolló trombocitopenia grave en el curso del tratamiento con interferón pegilado. Se demostró la aparición de anticuerpos antiplaquetarios asociados al medicamento con el empleo de la citometría de flujo y el estudio de doble difusión radial. Posterior a la suspensión del tratamiento las manifestaciones hemorrágicas desaparecieron y se observó la recuperación paulatina de la cifra de plaquetas hasta la normalización 8 semanas después.

Conclusión. Se demostró por primera vez, la aparición de anticuerpos antiplaquetarios asociados al uso del interferonpegilado en una paciente con Policitemia Vera. Los anticuerpos antiplaquetarios son otro fenómeno de autoinmunidad que se asocia al uso de este medicamento y que debe sospecharse en pacientes que desarrollan trombocitopenia en el curso del tratamiento con este fármaco.

Palabras clave: anticuerpos antiplaquetarios; interferónpegilado; policitemia vera

INTRODUCCIÓN

Los interferones son glicoproteínas producidas por diferentes tipos de células como respuesta a determinados estímulos. De acuerdo con sus características estructurales y biológicas se distinguen tres clases (α o leucocitario, β o fibroblástico y γ o inmune)¹.

Los interferones α son polipéptidos no glicosilados producidos por monocitos, leucocitos y linfocitos B en respuesta a virus y otros estímulos, denominados inductores tipo I.¹⁻²

Desde su descubrimiento en la década de los 50, el interferón α se usa en la terapéutica, inicialmente y por su actividad inhibidora de la replicación viral, en el tratamiento de enfermedades virales y posteriormente, con base en sus acciones antiproliferativa, inductora de la diferenciación celular, reguladora de la hematopoyesis y moduladora de la respuesta inmune, se empleó en diferentes enfermedades malignas, entre ellas algunas hematológicas como la leucemia de células peludas y la leucemia mieloide crónica (LMC).³⁻⁴

En los años 80 se inició su empleo en la LMC y posteriormente se sumaron otras enfermedades mieloproliferativas como la Policitemia Vera (PV), la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria.⁴

Las reacciones adversas que produce el interferón α recombinante convencional, a pesar de sus ventajas en el control de las diferentes enfermedades, provoca una disminución de la adherencia al tratamiento y el desarrollo de la formulación pegilada, que mostró igual efectividad con menos efectos secundarios y una administración semanal, indujo a ampliar su uso.³⁻⁵

Específicamente en la PV la disponibilidad de un fármaco no leucemogénico, como el interferón (IFN- α) que ha mostrado su eficacia durante más de 30 años, hizo de este medicamento una alternativa para el tratamiento de esta entidad, a lo que se suma que este medicamento produce mejoría clínica en alrededor del 70 % de los pacientes e induce remisiones moleculares entre un 18 a 28 % de los pacientes tratados. La generalización de su uso, se vio afectada por la administración parenteral 3 veces por semana, su amplia gama de reacciones adversas y su costo. Las bondades del interferón α -2a pegilado (IFN-PEG) en cuanto a frecuencia de administración y menores reacciones adversas ha incrementado su uso en los últimos años y en noviembre del 2021 la Agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, siglas del inglés) lo aprobó para el tratamiento de la PV.^{3,6-8}

Entre las reacciones adversas de los interferones están descritas las citopenias (neutropenia, trombocitopenia y anemia), así como la asociación con manifestaciones alérgicas y autoinmunes (bronca constrictión, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, tiroiditis y artritis reumatoidea). También se ha documentado la producción de autoanticuerpos contra el interferón en el 1-5% de los pacientes.^{4,9-11}

En la revisión realizada no se encontró la asociación del IFN-PEG como monoterapia con la producción de anticuerpos antiplaquetarios. Se presenta una paciente con PV que desarrolló trombocitopenia grave en el curso del tratamiento con IFN-PEG en la que se demostró la existencia anticuerpos antiplaquetarios asociados al medicamento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina, actualmente con 28 años, con antecedentes de diagnóstico de PV desde la infancia (6 años). El diagnóstico inicial se realizó de acuerdo a los criterios del Grupo Internacional de estudios para la PV, apoyados en la presencia de una médula ósea hiper celular con panmielosis. Inicialmente se trató solo con flebotomías y a los 12 años de edad inician tratamiento con hidroxiurea (HU) por los elevados requerimientos de flebotomías y la aparición de trombocitosis que llegó a cifras de $800 \times 10^9/L$. Con este tratamiento se logró control de la enfermedad durante 5 años, posterior a los cuales presentó nuevamente descontrol de la enfermedad que en esa ocasión se acompañó de esplenomegalia de 6 cm. Por esta razón, acude al

Instituto de Hematología e Inmunología, donde se repitieron los estudios y se confirmó el diagnóstico. El estudio de la mutación JAK2V617F resultó negativo. Por la juventud de la paciente y la posibilidad de refractariedad a la HU se inició tratamiento con IFN- α 2b recombinante y se obtuvo control de los parámetros periféricos y disminución de la esplenomegalia, 8 meses después de iniciado el tratamiento. Sin embargo, la adherencia al tratamiento no fue adecuada y con frecuencia tenía requerimientos de flebotomías, así como presentó trombocitosis de hasta $854 \times 10^9/L$. En 2014 presentó una trombosis retiniana que le provocó pérdida de la visión del ojo izquierdo. En ese momento se realizó estudio de trombofilia (mutación del factor V Leiden, mutación G2021A, polimorfismo C677T MTHFR, polimorfismo A 1298C MTHFR, polimorfismo 4G//5G PAI-1 y factor XII-i A V34L) y factor von Willebrand que fueron normales. Con estos antecedentes y la disponibilidad del IFN-PEG (PEG- Heberon®) producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, se inició tratamiento a una dosis inicial de 90 μ g por semana, que fue necesario escalar hasta 180 μ g semanales, y se logró nuevamente control de la enfermedad, incluso durante 2 gestaciones. En 2021 acude a consulta con manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas y en el hemograma se detecta trombocitopenia grave ($15 \times 10^9/L$).

En el momento de la consulta no se identificaron interacciones con otros medicamentos, no estaba tomando antiagregantes plaquetarios y no presentaba ninguna otra sintomatología. De inmediato se suspendió el interferón y se indicaron estudios de médula ósea, los que no mostraron diferencias con estudios anteriores, donde el sistema megacariopoyético estaba ligeramente hiperplástico; y estudios de autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, anti DNA de doble cadena y anticuerpos antiplaquetarios). Solo resultaron positivos por citometría de flujo (estudio directo de detección en la superficie plaquetaria de las células de la paciente, por inmunofluorescencia en técnica monoparamétrica en un citómetro de flujo ApogeeFlow A40) los anticuerpos antiplaquetarios (Figura). Se utilizó el software Histogram preinstalado en el citómetro para el cálculo de las medias, medianas, coeficientes de variación y transformaciones logarítmicas de los valores lineales relativos de la fluorescencia

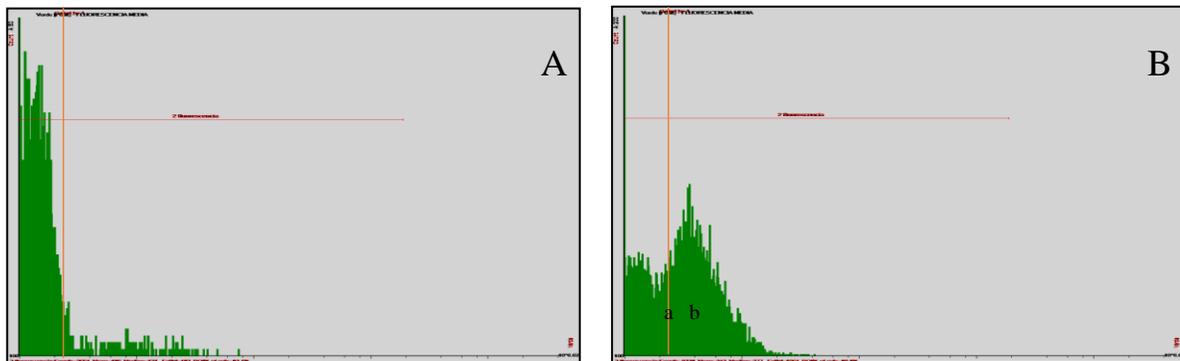


Figura. Estudio directo de detección de anticuerpos antiplaquetarios en la superficie plaquetaria
A. Histograma de los controles negativos directos B. Estudio directo en plaquetas de la paciente, que presenta doble población celular, a) negativa. b) positiva.

Con estos resultados se decidió hacer un estudio por técnica de inmunoprecipitación (difusión radial doble) en el Hospital Militar Central “Carlos J. Finlay”; en la que se enfrentó el suero de la paciente, ya en recuperación de la trombocitopenia, a diferentes diluciones del PEG-Heberon[®] del mismo lote que había usado la paciente y se observó la formación de dos halos de precipitación entrecruzados, lo que confirma la presencia del anticuerpo contra este medicamento.

Posterior a la suspensión del tratamiento las manifestaciones hemorrágicas desaparecieron y se observó la recuperación paulatina de la cifra de plaquetas, hasta la normalización 8 semanas después.

DISCUSIÓN

La PV es una neoplasia mieloproliferativa BCR/ABL1 negativa, caracterizada por un aumento en la proliferación eritroide, megacariocítica y leucocitaria. La mutación JAK2V617F en el exón 14 es positiva en el 95 % de los pacientes con PV y en alrededor del 4 %, negativo para esta mutación, se describe una mutación similar, pero en el exón 12 que es más frecuente en individuos jóvenes. La paciente de referencia, muy joven aún, inició su enfermedad en la infancia donde la mutación del JAK en el exón 14 es infrecuente y en nuestro medio no es posible realizar la del exón 12, pero tanto al momento del diagnóstico, como en su re-estudio cumplía con el resto de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad.^{3,5-6,8,12}

El IFN α se ha usado por más de 30 años como tratamiento de primera y segunda línea en la PV sobre todo en pacientes jóvenes, por su efecto directo sobre la hematopoyesis y porque no es leucemogénico. Se ha demostrado que inhibe el desarrollo de células con la mutación JAK 2, con lo que modifica la biología de la enfermedad.^{3,6} Hasta hace unos años solo estaba aprobado por la FDA en el embarazo,¹³⁻¹⁵ pero múltiples estudios publicados avalan su eficacia en la enfermedad con inducción de la mejoría clínica en el 70 % de los pacientes, que incluye la reducción o desaparición de la esplenomegalia y del prurito, mejoría de los parámetros periféricos y más recientemente se ha comunicado respuesta molecular con reducción de la carga alélica del gen mutado y desaparición de la mutación JAK2V617F hasta en el 14 % de los casos. Está indicado en pacientes jóvenes con alto riesgo, en pacientes con rechazo o refractariedad a la hidroxiurea y en el embarazo. A finales del año 2021, el IFN-PEG se aprobó por la FDA para el tratamiento de la PV en general. Con base en los estudios publicados se utilizó en esta paciente, primero el IFN α convencional y posteriormente la formulación pegilada disponible en el país y los resultados en el control de la enfermedad, aún en los 2 embarazos, fue satisfactorio.^{3,5,8,13-17}

El IFN ejerce su acción antiproliferativa mediante la vía de señalización JAK/STAT (del inglés Janus Kinasa/Signal Transducer and activator of transcription), vía que es parte de la fisiopatología de la PV. También se le atribuyen efectos antifibróticos.^{2,5,18}

Entre los efectos adversos del tratamiento con IFN α recombinante tanto en su presentación convencional, como pegilada se encuentran la neutropenia (32-70 %), la trombocitopenia (22-70 %) y la anemia (24-65 %).¹⁹

Los mecanismos patogénicos propuestos para explicar la trombocitopenia secundaria a interferón incluyen el efecto inhibitorio directo sobre los megacariocitos, la alteración en la producción de trombopoyetina y los fenómenos autoinmunes y estos últimos no están totalmente esclarecidos.^{4,20-22} En el caso de referencia el estudio de la médula ósea mostró la presencia de una megacariopoyesis activa por lo que inferimos no hay trastorno en la producción de

trombopoyetina. Por otra parte, la trombocitopenia no inmune se produce gradualmente en los primeros meses de tratamiento y se estabiliza alrededor de los 2 meses posteriores, la paciente que se presenta, llevaba años con el tratamiento y nunca antes tuvo trombocitopenia.

Además, del efecto inhibitorio del IFN sobre la proliferación del megacariocito, y de la disminución de la señal inducida por el receptor de la trombopoyetina, este tiene actividad antiangiogénica contra el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, siglas del inglés) y el factor transformante del crecimiento B (TGF B) lo que deja un margen muy estrecho entre la actividad antitumoral y la autoinmunidad.²¹

Los efectos del IFN sobre el sistema inmune incluyen: aumento de la producción de autoanticuerpos, inducción de la proliferación de células B y T citotóxicas, inhibición funcional de las células T supresoras e inducción de la expresión de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad clase I.²⁰ Por otra parte, este medicamento interactúa con la proteína diana en la superficie de las plaquetas y modifica su estructura, por lo que los linfocitos circulantes las identifican como una proteína extraña y producen anticuerpos contra ellas, lo que provoca su destrucción. El IFN no forma parte del epítipo del antígeno, ni es necesario para que continúe la producción de anticuerpos, lo que justifica que cuando se suspende el tratamiento, la trombocitopenia persista en el tiempo y no siempre se logre la normalización de las cifras de plaquetas.^{4,20}

Generalmente, los anticuerpos contra plaquetas producidos por medicamentos aparecen después de años de exposición.²³ En esta paciente la trombocitopenia se produjo muchos años después de su exposición al fármaco, no se demostraron otras enfermedades autoinmunes, la médula ósea mantenía su integridad y se evidenció la existencia de anticuerpos antiplaquetarios por citometría de flujo; técnica rápida y de alta sensibilidad en la detección de anticuerpos reactivos contra plaquetas inducidas por medicamentos. El resultado positivo de anticuerpos en la superficie plaquetaria de la paciente evidencia una doble población celular, probablemente como resultado de la recuperación celular después de suspendido el medicamento.

Durante la recuperación de la cifra de plaquetas, posterior a la suspensión del interferón, se realizó el estudio de difusión radial doble que mostró positividad al enfrentar el suero de la paciente con el IFN-PEG del mismo lote que había usado la paciente en sus últimas aplicaciones.

CONCLUSIONES

Existió una asociación causal entre el IFN-PEG y la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en la paciente de referencia, por lo que los anticuerpos antiplaquetarios son otro fenómeno de autoinmunidad que debe sospecharse y estudiarse en pacientes que desarrollan trombocitopenia en el curso del tratamiento con este fármaco.

REFERENCIAS

1. Lazear HM, Schoggins JW and Diamond MS. Shared and distinct functions of type I and type III Interferons. *Immunity*. 2019; 50(4):907-23. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.025
2. Main-Sánchez O, Vivas-Ruiz D, Neira M, Sandoval GA, Marin-Machuca O, Rodríguez-Lanauro AJ et al. Rol de los interferones tipo I y III: Una revisión de conceptos. *Ágora Rev Cient*. 2019;06(02):e6

3. Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel, et al. Pegylated interferon alfa 2 a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008;112:3065-72
4. Khanna NR, Gerriets V. Interferón. 2022. Jul 12. StatPearls Publishing PMID 32310392[Internet][citado 23/12/22].
5. Moreno-Zavala AG, Camacho-Guadarrama C. *Rev Ocronos*.2021[citado 23/12/22];4(1)73. Disponible en: <https://revistamedica.com/policitemiavera-revisiónbibliográfica>.
6. Musso A. Tratamiento de las neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL-1 negativo (NMP). Experiencia personal con interferon y comentarios sobre nuevas drogas. *Hematología* 2021;25(2):75-84
7. Wagner SM, Melchardt T, Greil R. Ropeginterferonalfa 2-a for the treatment of patients with polycythemia vera. *Drugs Today* 2020;56(3):195-202
8. Santos E. FDA aprueba un nuevo interferon para la Policitemia Vera. *Medicina y Salud Pública*. Nov 22, 2021. [citado 23/12/22]. Disponible en: <https://medicinaysaludpublica.com/noticias/oncologia-hematologia/fda-aprueba-un-nuevo-interferon-para-la-policitemia-vera/11810>
9. Quintero- Sarmiento DO, Ruiz-Pedraza JA. Eventos adversos y problemas relacionados con medicamentos interferones reportados en Bogotá DC 2008-2017. Tesis doctoral 2018, Bogotá, Colombia
10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos y Equipo Médicos. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Resumen de las características del producto PEG-Heberon® (interferon alfa 2b hu-rec conjugado a polietilenglicol. 2009. Disponible en: <https://www.cedmed.cu>. [citado 23/12/22]
11. European Medicament Agency. Pegasys peginterferon alfa2a (artículo en pdf) 2007. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu> y <https://cima.aemps.es/>[citado 23/12/22]
12. Guías prácticas para el diagnóstico y tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas BCR-ABL negativas. SOCHHEM 2017[citado 23/12/22]. Chile Disponible en: <https://www.hematologia.org/www.sichihem.cl>.
13. Sánchez-Goden J, Flor-García A, Recuero-Galve L, Barreda-Hernández D. Manejo de las neoplasias hematológicas en el embarazo. Interferón alfa pegilado. *Rev O.F.I.L.* 2016[citado 23/12/22];26(1): Disponible en: <https://www.ilaphar.org/wp-content/uploads/2016/02/Manejo-de-las-neoplasias-hematol%C3%B3gicas-en-el-embarazo-interferon-alfa-pegilado.pdf>
14. Alvarez-Larran A, Hernández Boluda JC, Martínez J. Policitemia Vera. En: Manual de recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Clásicas Philadelphia negativo. 3ª Ed. España: GEMFIN; 2020. p. 35-45
15. Mahmoudth. HK, Samea MA, Fathy GM. Hematologic malignancies during pregnancy. *J Adv Res.* 2016;7(4):589-96 doi:10.1016/j.jare.2016.02.001
16. Gilreath JA, Tashi T, Kim SJ, Hickman K, Prachal JT Compassionate use of Ropeginterferon alpha 2b/P1101 for treatment of high risk polycythemia vera and Essential Thrombocythemia patients previous controlled on Pegylated Interferon alfa-2a/Pegasys®. *Blood* 2018;132:5459

17. De Oliveira RD, Soret-Dulphy J, Zhao LP, Zhoo LP, Marcao HC, Gauthier N, et al. Interferon alpha (IFN) therapy discontinuation is feasible in myeloproliferative neoplasm. Patients with complete hematological remission. *Blood*. 2020;136 (Suppl 1):35-6.
18. Abu-Zeinab G, Kricchersky S, Cruz T, Hoberman G, Saurge N, Ritchie E et al. Interferon in Polycythemia Vera (PV) Yields Improved Myelofibrosis-Free and overall survival. *Blood*. 2020;136 (Suppl 1):31-2.
19. Carnero-Fernández M, Pineda JR, Lite-Alvarez JM. Trombocitopenia grave de probable mecanismo autoinmune en relación con el tratamiento con inte4rferon en un paciente con hepatitis crónica por el virus C. *Gastroenterol Hepatol*.2006,29(5):297-8. doi: 10.1157/13087470
20. Xiong F, Wang Q, Wu GH, Wen-Zheng L, Wang B, Young-jun C. Direct and indirect effects of IFN- α 2b in malignancy treatment: not only an archer but also arrow. *Biomarker Res*. 2022;10(1):69. doi:10.1186/s40364-022-00415-y
21. Silver RT. Long term effects of the treatment of polycythemia vera with recombinant interferon α . *Cancer*.2006;107(3):451-8 doi:10.1002/CNCR.22026.
22. Chyuan IT, Tzeng HT, Chen JY Signaling pathways of type I and Type III interferons and targeted therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*. 2019;8(9):963. doi: 10.3390/cells8090963
23. Arena R, Cecinato P, Lisetti A, Buonfiglioli F, Calvanese C, Grande G, et al. Severe immune thrombocytopenia after peg-interferon –alpha 2a, ribavirin and telaprevir treatment completion: A case report and systematic review of literature. *World J Hepatol*. 2015;7(129):1718-22. doi:10.4254/wjh.v7.i12.1718.