

## Granulomas sarcoideos en material de relleno facial inducidos por interferón $\alpha$ y ribavirina en paciente con hepatitis C

### Sarcoid Granulomas in Facial Cosmetic Filler Material: Induction by Interferon- $\alpha$ and Ribavirin in a Patient with Hepatitis C

Sr. Director:

Los efectos secundarios cutáneos del interferón son frecuentes, en particular las reacciones en el sitio de inyección, la alopecia, las estomatitis, el prurito y los brotes de psoriasis, eccemas o líquen plano<sup>1</sup>. La sarcoidosis inducida por interferón es un efecto adverso menos conocido, que puede afectar al 0,2% de los pacientes<sup>2</sup>. En 1987 se publicó el primer caso en un enfermo tratado con interferón por un carcinoma renal<sup>3</sup>, y en 1993 el primero secundario al tratamiento de una hepatitis C<sup>4</sup>. A partir de entonces han aparecido numerosas publicaciones de sarcoidosis inducidas por este fármaco<sup>2</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 56 años que consultó por lesiones faciales de un mes de evolución. Entre sus antecedentes destacaba una hepatitis C diagnosticada en 2002, por la que había comenzado tratamiento con interferón  $\alpha$  2b pegilado y ribavirina en octubre de 2003. A los tres meses del inicio del tratamiento desarrolló un edema facial progresivo, por lo que la terapia fue suspendida. Durante el mes siguiente el edema fue remitiendo, haciéndose evidente la presencia de lesiones nodulares y violáceas en los surcos nasogenianos, el labio superior y la frente, coincidiendo con las áreas previamente infiltradas por un material de relleno, en particular Artecoll® (microesferas de polimetilmetacrilato suspendidas en una solución de colágeno al 3,5%) 14 y 4 años antes (figs. 1 y 2). En la biopsia cutánea se observó en la dermis la presencia de granulomas epitelioides con células gigantes multinucleadas rodeando estructuras vacuolares ópticamente vacías de diferentes tamaños (fig. 3). En la analítica de sangre destacaba: GOT 60 U/l, GPT 79 U/l, enzima convertidora de la angiotensina 145 U/l (normal: 0-115 U/l). El Mantoux fue negativo y la radiografía de tórax normal. Al no haber otros síntomas sistémicos no se realizaron más pruebas complementarias. Establecimos el diagnóstico de sarcoidosis inducida por interferón y ribavirina, con granulo-



**Figura 1** Placas violáceas de morfología lineal en la región frontal.



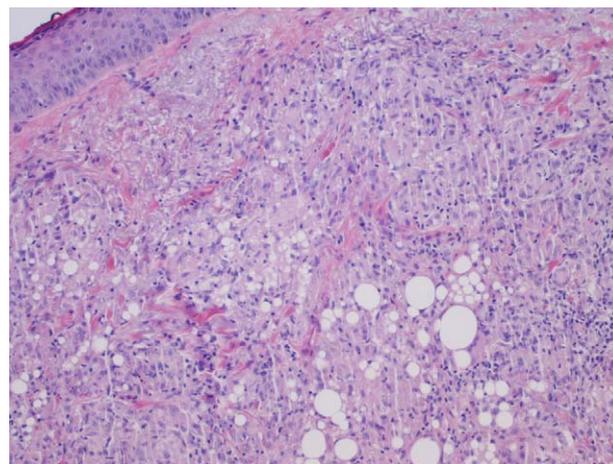
**Figura 2** Placas infiltradas en los surcos nasogenianos y el labio superior.

mas en los territorios infiltrados con material de relleno. La paciente decidió suspender definitivamente el tratamiento antiviral, con lo que las lesiones involucionaron espontáneamente en 6 meses.

Ante este caso nuestro primer planteamiento fue si se trataba de granulomas de cuerpo extraño o lesiones de sarcoidosis, ya que tradicionalmente la presencia de material extraño en granulomas epitelioides excluía este último diagnóstico. Sin embargo, actualmente se considera que en la sarcoidosis la capacidad del sistema inmune para eliminar el material extraño está alterada, de tal modo que este actúa como un foco para la ubicación de los granulomas<sup>5</sup>.

Respecto al material de relleno infiltrado a nuestra paciente, aunque le aseguraron que era Artecoll®, la presencia en la biopsia de vacuolas de diferentes tamaños permite sugerir la presencia de silicona, ya que los granulomas inducidos por Artecoll® presentan habitualmente vacuolas de talla similar<sup>6</sup>.

Aunque la primera referencia de sarcoidosis asociada a hepatitis C se produjo durante el tratamiento con interferón<sup>4</sup>, también se ha descrito en individuos no tratados, por lo que se postula que el virus de la hepatitis C podría también favorecer la aparición de la enfermedad.



**Figura 3** Granulomas sarcoideos rodeando estructuras vacuolares ópticamente vacías (hematoxilina-eosina,  $\times 40$ ).

Ramos-Casals et al revisaron 68 pacientes con hepatitis C y sarcoidosis<sup>2</sup> en los que el tratamiento antiviral resultó ser el desencadenante en el 75% de los casos. Con respecto al mecanismo patogénico en la sarcoidosis predomina una respuesta inmune T colaboradora de tipo 1 (Th1) muy activa frente a una variedad de antígenos exógenos o autoantígenos. El interferón, al favorecer la diferenciación de las células Th hacia Th1 induciría la aparición de la enfermedad. Además, la ribavirina podría actuar como un cofactor, ya que también estimula la respuesta Th1.

La sarcoidosis inducida por interferón es más frecuente en mujeres de mediana edad, iniciándose habitualmente durante los primeros 6 meses de tratamiento. La afectación es fundamentalmente pulmonar y cutánea. Se han descrito lesiones en la piel en el 60% de los pacientes, en algunas ocasiones alrededor de cuerpos extraños<sup>7</sup> o sobre materiales de relleno<sup>8,9</sup>. El pronóstico generalmente es bueno, produciéndose una mejoría espontánea tras el cese del tratamiento.

En la literatura revisada hemos encontrado 4 casos de sarcoidosis con granulomas en áreas infiltradas por materiales de relleno<sup>8-10</sup>. Todas las pacientes eran mujeres, una tenía una sarcoidosis pulmonar<sup>10</sup> y en las otras tres la enfermedad se desencadenó tras el tratamiento con interferón y ribavirina por hepatitis C<sup>8,9</sup>. Los materiales de relleno eran ácido hialurónico<sup>9</sup>, silicona<sup>9</sup> y Artecoll<sup>®8,10</sup> y se habían infiltrado entre 2 y 10 años antes. En los tres casos inducidos por interferón no se suspendió el tratamiento, en dos se administraron corticoides orales<sup>9</sup> y en uno alopurinol<sup>8</sup> con mejoría de las lesiones. Por lo tanto, la actitud terapéutica ante una sarcoidosis inducida por interferón dependerá de la gravedad de la enfermedad. Si no hay afectación sistémica importante se podría mantener la terapia realizándose un seguimiento y tratamiento adecuados<sup>2</sup>.

En conclusión, dado que el uso de materiales de relleno está aumentando es muy probable que en el futuro se diagnostiquen más casos como el nuestro. Consideramos conveniente solicitar una serología de hepatitis C, preguntar sobre antecedentes personales de sarcoidosis, así como advertir de este posible efecto adverso antes de realizar infiltraciones con cualquier material de relleno.

## Bibliografía

1. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:677-83.

2. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine*. 2005;84:69-80.
3. Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN, Dickout WJ. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer*. 1987;59:896-900.
4. Blum L, Serfaty L, Wattiaux MJ, Picard O, Cabane J, Imbert JC. Nodules hypodermiques sarcoïdiques au cours d'une hépatite virale C traitée par interféron alpha 2b. *Rev Med Interne*. 1993;14:1161.
5. Fernández Canedo MI, Blázquez Sánchez N, Bravo Piris J, Martín Pascual A. Granulomas de cuerpo extraño o sarcoidosis cutánea. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:537-40.
6. Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M, Martínez A, Vilata JJ, Botella R, et al. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatol*. 2001;23:197-202.
7. Álvarez-Cuesta C, Blanco S, Rodríguez-Díaz E, Galache C, Martínez-Merino A. Granulomas sarcoïdeos cutáneos desarrollados alrededor de cuerpos extraños durante el tratamiento con interféron  $\alpha$  y ribavirina en un paciente con hepatitis C crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:655-9.
8. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol*. 2007;143:507-10.
9. Descamps V, Landry J, Francès C, Marinho E, Ratzu V, Chosidow O. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology*. 2008;217:81-4.
10. Sidwell RU, McL Johnson N, Francis N, Bunker CB. Cutaneous sarcoidal granulomas developing after Artecoll facial cosmetic filler in a patient with newly diagnosed systemic sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:208-11.

A. López-Pestaña<sup>a,\*</sup>, A. Tuneu<sup>a</sup>, C. Lobo<sup>b</sup> y J. Zubizarreta<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Donostia, San Sebastián, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Donostia, San Sebastián, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aranlop13@yahoo.es](mailto:aranlop13@yahoo.es)

(A. López-Pestaña).

doi:10.1016/j.ad.2011.01.013