

### Necrosis cutánea por interferón alfa en paciente con melanoma

Guadalupe Aguilar García<sup>a</sup>, Cristina Serrano Falcón<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup> del Mar Serrano Falcón<sup>b</sup>, M.<sup>a</sup> Dolores Carmona<sup>c</sup>, Juan Linares Solano<sup>b</sup> y Salvio Serrano Ortega<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

<sup>c</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

**Resumen.**—Presentamos el caso de un varón de 55 años con un melanoma en la región retroauricular derecha que después de un tratamiento quirúrgico y adyuvante con interferón (IFN alfa 2b) según la pauta propuesta por Kirkwood presentó, en el último mes de tratamiento, una necrosis cutánea sólo en uno de los sitios de inyección.

La aparición de necrosis cutánea es una situación rara que se ha descrito en pacientes tratados con distintos tipos de IFN.

**Palabras clave:** interferón, efectos adversos, necrosis cutánea, melanoma.

#### CUTANEOUS NECROSIS DUE TO INTERFERON ALPHA IN A PATIENT WITH MELANOMA

**Abstract.**—We present the case of a 55-year-old male with melanoma in the right retroauricular region who had cutaneous necrosis only in one of the injection sites after adjuvant treatment with interferon (IFN alpha 2b) according to the Kirkwood proposed regime.

Appearance of cutaneous necrosis is a rare condition that has been described in patients treated with different types of IFN.

**Key words:** interferon, adverse events, cutaneous necrosis, melanoma.

#### INTRODUCCIÓN

Los interferones<sup>1</sup> constituyen una familia de proteínas del grupo de las citocinas implicadas en la regulación de la respuesta inmune. Poseen actividad antiviral, antineoplásica e inmunomoduladora y actualmente se usan en distintas patologías como la hepatitis crónica<sup>2,3</sup>, esclerosis múltiple<sup>4</sup>, leucemia mieloide crónica<sup>5</sup>, sarcoma de Kaposi y melanoma<sup>6</sup>, entre otros. En general, los efectos secundarios son dosis dependientes. Lo más frecuente es que aparezca ya después de la primera dosis un cuadro pseudogripal con fiebre, cansancio, mialgias, artralgias, escalofríos, etc. Los efectos adversos con manifestaciones cutáneas sólo aparecen en el 5-12 % de los casos y se manifiestan como eritema, aparición o reactivación de herpes labial, pero la necrosis cutánea en el lugar de la inyección es muy rara y sólo se han descrito algunos casos aislados<sup>7-10</sup>.

Comunicamos un nuevo caso de necrosis por interferón en un paciente con melanoma y hacemos una revisión de la literatura médica al respecto.

#### Correspondencia:

Guadalupe Aguilar García. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Avda. Madrid, 9. 18012 Granada. España. guadaguilar@hotmail.com

Cristina Serrano Falcón. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Avda. Madrid, 9. 18012 Granada. España. Crisefa@aedv.es

Recibido el 25 de noviembre de 2005.

Aceptado el 17 de julio de 2006.

#### CASO CLÍNICO

Varón de 55 años de edad con antecedentes personales de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que nos consultó por presentar un tumor pigmentado en la zona retroauricular derecha de unos siete meses de evolución, con crecimiento progresivo y prurito ocasional. El estado general era bueno y no se palpaban adenopatías ni visceromegalias.

En la exploración se observó un tumor pigmentado, asimétrico en un eje, con bordes cortados a pico en dos segmentos, de color marrón claro y oscuro, y con un nódulo central de 0,9 × 1,1 cm de diámetro. Con dermatoscopia existía un retículo prominente en el centro y roto en uno de sus bordes; velo blanco-azulado y proyecciones radiales. El estudio de extensión fue negativo. Con el diagnóstico clínico de melanoma extirpamos el tumor con 2 cm de margen en la superficie, llegando hasta la fascia muscular y, en el mismo acto quirúrgico, realizamos una biopsia selectiva del ganglio centinela mediante cirugía radioguiada que encontramos localizado en la cadena yugular.

El estudio anatomopatológico de la pieza dio el resultado de léntigo maligno melanoma con crecimiento polipoide, nivel III de Clark y 2,3 mm de espesor de Breslow (fig. 1) y en algunas zonas existía invasión vascular por las células tumorales. El ganglio centinela fue negativo (H&E, HMB45, S1200 y Melan A).

Quince días después de la intervención iniciamos el tratamiento con interferón (IFN) alfa-2b según la pauta clásica de Kirkwood<sup>11</sup> administración intravenosa

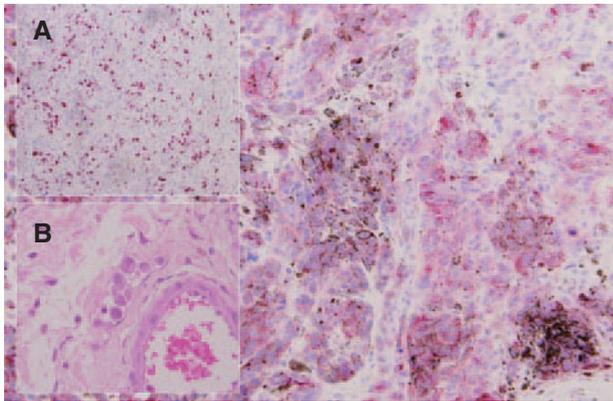


Fig. 1.—Melanocitos en actividad y cúmulos de melanina. (HMB45,  $\times 40$ .) Elevado índice de proliferación celular (A). (Ki67). Detalle de la invasión vascular (B).



Fig. 2.—Lesión ulcerada en brazo izquierdo.

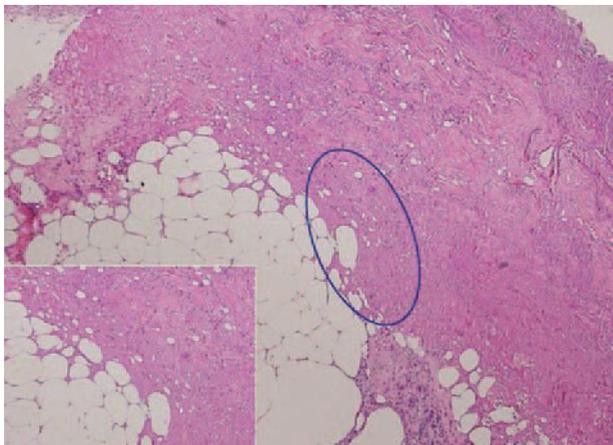


Fig. 3.—Extensa área de necrosis que afecta a la hipodermis. (Hematoxilina-eosina,  $\times 10$ .) En el recuadro (Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ ) zona de necrosis con algunos restos celulares destruidos, sin evidencia de inflamación ni vasculitis.

de 20 millones de unidades/ $m^2$  de superficie corporal/día durante 5 días durante 4 semanas, y posteriormente 10 millones de unidades/ $m^2$  de superficie cor-

poral vía subcutánea, 3 días en semana, durante 48 semanas. La inyección subcutánea normalmente se realiza, de forma rotatoria, en la raíz de las cuatro extremidades.

La tolerancia clínica y analítica del paciente al IFN fue buena durante el período de inducción y en los meses siguientes. Sin embargo, en el último mes de tratamiento, apareció en uno de los lugares de inyección, en la cara externa del brazo izquierdo, una lesión eritematosa, indurada y dolorosa que rápidamente evolucionó a una necrosis y úlcera de  $3 \times 4$  cm de diámetro (fig. 2). No había signos evidentes de infección. Las otras zonas de inyección permanecían normales.

Las exploraciones complementarias realizadas, hemograma, estudio completo de la coagulación, bioquímica y los cultivos bacteriológicos repetidos del exudado fueron normales. Se realizó una biopsia *punch* de la lesión y el estudio histológico concluyó en una paniculitis necrótica sin evidencia de fenómenos vasculares ni inflamatorios, posiblemente secundaria a tratamiento con interferón (fig. 3).

La úlcera se trató con pomadas antibióticas y desbridamientos quirúrgicos periódicos, cerrando por segunda intención en 7 meses (fig. 4).

El paciente actualmente, 3 años después, permanece asintomático sin evidencias de enfermedad y con todos los controles clínicos, analíticos y de imagen dentro de la normalidad.

## DISCUSIÓN

El tratamiento adyuvante con IFN en pacientes con melanoma cutáneo lo realizamos desde hace años de forma habitual en enfermos con ganglios positivos. En nuestro caso, a pesar de que el ganglio centinela fue negativo, en la histología del tumor primitivo se encontró invasión vascular, que es un signo de mal pronóstico en la evolución biológica del melanoma por su capacidad de producir metástasis, por lo que decidimos iniciar un tratamiento adyuvante con el IFN.

La necrosis cutánea secundaria a la inyección de IFN es un efecto adverso muy poco frecuente. El primer caso descrito data del año 1989<sup>12</sup> en un paciente afecto de Sarcoma de Kaposi tratado con IFN alfa. Estudios posteriores han demostrado que pueden producirse independientemente del tipo de IFN<sup>13,14</sup>, dosis<sup>15</sup> y tiempo de tratamiento, cursando, asimismo, con histología inespecífica.

El mecanismo fisiopatológico por el que se produce la necrosis aún no está claro. Se han postulado diversas hipótesis<sup>16</sup>:

1. Debido a la existencia de una «embolia cutis medicamentosa»<sup>17</sup>, o síndrome de Nicolau, secundaria a la inyección accidental de IFN intraarteriolar que provocaría una activación local de la coagulación, desarrollando una trombosis y la necrosis consecuente.



Fig. 4.—Detalle de la úlcera a los cinco meses de tratamiento (A) y lesión cicatricial, aspecto actual de la lesión, a los tres años de evolución (B).

En nuestro caso, sin embargo, no se apreciaba daño vascular alguno en la histología.

2. Debido a la actividad procoagulante del IFN en conjunción con estados protrombóticos inherentes al paciente<sup>18</sup>. El IFN posee una acción directa sobre la pared vascular, estimulando la proliferación de células endoteliales por aumento de la producción de interleucina 1 (IL-1). A nuestro paciente se le realizó un estudio de trombofilia que incluía: colesterol, triglicéridos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, alfa-2 antiplasmina, plasminógeno, proteínas S, C, antitrombina III, homocisteína, así como estudio genético del factor V Leiden, protrombina 20210 y MTHFR (metilén-tetrahidrofolato reductasa), que resultó negativo, por lo que esta teoría como mecanismo etiopatogénico nos parece poco probable en nuestro paciente.

3. La necrosis cutánea sería secundaria a fenómenos de hipersensibilidad retardada<sup>19</sup>. Las inyecciones repetidas de IFN en los mismos lugares podrían conducir a la persistencia de antígenos responsables de una inmunización local. Si nuestro paciente alternaba con frecuencia los lugares de inyección se nos plantea el interrogante de por qué apareció necrosis sólo en uno de ellos.

La baja frecuencia de efectos adversos cutáneos asociados al IFN, un mecanismo de producción poco claro, la existencia de descripción de casos aislados, sin amplias series que permitan un estudio completo de

incidencia y causalidad, nos ha llevado a presentar este caso. El mecanismo fisiopatológico de la necrosis aún permanece incierto, posiblemente por la escasez de datos de que disponemos, aunque es probable que existan varios factores relacionados en su patogénesis, induciendo unos cambios histológicos no específicos responsables de la clínica.

#### Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sotoca JM. Cuarenta años de interferones. *Farm Hosp.* 1999;23:205-13.
2. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-72.
3. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Alain S, Liozon E, Bedane C, Vidal E. Skin necrosis after injection of PEG-interferon alpha-2b in an HCVinfected patient. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:415-6.
4. Casoni F, Merelli E, Bedin R, Martella A, Cesinaro A, Bertolotto A. Necrotizing skin lesions and NABs development in a multiple sclerosis patient treated with IFN beta 1b. *Mult Scler.* 2003;9:420-3.
5. Oeda E, Shinohara K. Cutaneous necrosis caused by injection of alpha-interferon in a patient with chronic myelogenous leukaemia. *Am J Hematol.* 1993;44:213-4.

6. Heinzerling L, Dummer R, Wildberger H, Burg G. Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology*. 2000;201:154-7.
7. Cnudde F, Gharakhanian S, Luboinski J, Dry J, Rozenbaum W. Cutaneous local necrosis following interferon injection. *Int J Dermatol*. 1991;30:147.
8. Krainick U, Kantarjian H, Broussard S, Talpaz M. Local cutaneous necrotizing lesions associated with interferon injections. *J Interferon Cytokine Res*. 1998;18:823-7.
9. Gaines AR, Varricchio F. Interferon beta-1b injection site reactions and necroses. *Mult Scler*. 1998;4:70-3.
10. Christian B, Derriennic X, Aymard JP. Local cutaneous necrosis after injection of interferon alpha. *Presse Med*. 1993;22:783.
11. Agarwala S, Kirkwood JM. Melanoma. Immunotherapeutic approaches. *Bio Drugs*. 1999;12:193-208.
12. Rasokat H, Bendick C, Wemmer U, Steigleder GK. Aseptic Skin necrosis after subcutaneous injection of alpha interferon. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114:458-60.
13. Bessis D, Charron A, Rouzier-Panis R, Blatiere V, Guilhou JJ, Reynes J. Necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with pegylated-interferon alpha in an HIV-infected patient. *Eur J Dermatol*. 2002;12:99-102.
14. Sickler JB, Simmons RA, Cobb DK, Sherman KE. Cutaneous necrosis associated with interferon alpha-2b. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:463-4.
15. Virgili A, Corazza M, Lombardi AR, Sighinolfi L. Cutaneous ulcers due to interferon seem not to be related to the dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1999;113:141-3.
16. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Liozan E, Denes E, Soria P, Bouyssoy-Gauthier ML, et al. Réactions cutanées ou nécrose à l'interféron? A propos de six cas. *Rev Méd Interne*. 2000;21:756-63.
17. Kurzen H, Petzoldt D, Hartschuh W, Jappe U. Cutaneous necrosis after subcutaneous injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:310-2.
18. Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P, et al. C protein resistance manifested by cutaneous necrosis after interferon alpha injection: case report. *Rev Med Interne*. 2000;21:791-4.
19. Berard F, Canillot S, Balme B, Perrot H. Local cutaneous necrosis after injection of interferon beta. *Ann Dermatol Venereol*. 1995;122:105-7.