



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

11227  
23  
2E1  
MAY 1994

RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO CON  
INTERFON ALFA 2b RECOMBINANTE EN LA  
GRANULOMATOSIS CRONICA INESPECIFICA  
REPORTE DE UN CASO

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A  
EVANGELINA CIRO PEREZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México




## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO  
SECRETARIO DEL COMITE LOCAL DE INVESTIGACION  
H.E. C.M.R.

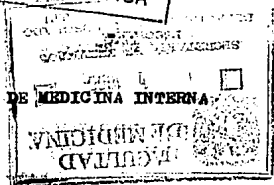
  
DR. ALBERTO FRATI MENARI  
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA DE EL  
H.E. C.M.R.  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION  
MEDICA

  
DR. RAUL LOPEZ LEDESMA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
H.E. C.M.R.  
TUTOR DE TESIS



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO LA RAZA

RESPUESTA FAVORABLE AL TRATAMIENTO CON INTERFERON  
ALFA 2b RECOMBINANTE, EN LA GRANULOMATOSIS CRONICA INES  
PECIFICA : REPORTE DE UN CASO.

TESIS DE POST-GRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN MEDI  
CINA INTERNA, PRESENTA : DRA. EVANGELINA CIRO PEREZ.

MEXICO, D.F.

MARZO/1994.

**AUTORES**

**DRA. EVANGELINA GIRO PEREZ**  
**RESIDENTE DE TERCER AÑO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.E. C.M.R.**

**DR. RAUL LOPEZ LEDESMA**  
**MEDICO ASORITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.E. C.M.R.**

**DR. JORGE DE LEON SANCHEZ**  
**RESIDENTE DE TERCER AÑO DE MEDICINA INTERNA**  
**H.E. C.M.R.**

**DR. ALBERTO PRATI MUNARI**  
**JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA DE EL**  
**H.E. C.M.R.**  
**TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**

## AGRADECIMIENTOS

DR. RAUL LOPEZ LEDESMA

Por todo el apoyo recibido a lo largo de 2 años, no sólo como maestro sino también como amigo. Por apoyarme en los momentos decisivos y por su enseñanza en la cama del enfermo. Por su apoyo en la realización de esta tesis.

GRACIAS

DR. JORGE DE LEON SANGHEZ

Por ayudarme a la realización de esta tesis.  
Por su apoyo como compañero durante la residencia.

GRACIAS

## DEDICATORIAS

A DIOS :

Por haberme dado la vida  
y estar conmigo en los -  
momentos más difíciles.  
Por haberme concedido el  
regalo más hermoso y per-  
mitirme realizar como -  
profesionista.

A MI HIJA : SARAI MARCELA

Por llegar en el momento más  
difícil de mi vida y ser el  
motivo que me permite día a  
día seguir adelante y ser me-  
jor con cada una de tus son-  
risas y lágrimas. Por tu cari-  
ta inocente.  
Te amo .....

A UN GRAN AMOR :

Por ser una gran motivación  
y la verdad del amor que i-  
luminó mi vida a pesar de -  
ser quimérico.  
Por haberme dado el regalo  
más hermoso y verdadero.

**A MIS PADRES :**

Por haberme dado la vida.  
Por todo el apoyo recibido desde niña en todos -  
los sentidos, pese a todas las adversidades. Por su valioso ejemplo. Por el inmenso amor que siempre me han dado.

**A MIS HERMANOS :**

Jorge, Lety, Juan y Patricio.  
Por haberme brindado siempre todo su apoyo y cariño.  
Por haberme alentado siempre a ser mejor y seguir adelante  
Por creer en mí.

**A MIS SOBRINOS :**

Miguel Angel y Oscar Yair.  
Porque siempre que haya la sonrisa e inocencia de un niño habrá una esperanza.  
Por que son el motivo del amor.

**A MI TIA ; MARIA ELENA**

Por haberme apoyado como mis mismos padres.  
Por el amor y consejos que siempre me das.



**A MIS AMIGOS :**

Por todo el apoyo recibido  
y las muestras de amor y a  
miadad hacia mi persona y  
la de los míos. Por las pa-  
labras y acciones de alien-  
to en los momentos más di-  
fíciles. Por creer en mí.

**A MIS PACIENTES :**

Porque sin ellos no sería  
lo que soy. Por permitirme  
aprender de ellos y tra-  
tar de ser mejor cada día  
Por su confianza.

## CONTENIDO

OBJETIVO .....	Pág. 1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	Pág. 2
JUSTIFICACION .....	Pág. 3
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	Pág. 4
RESUMEN CLINICO .....	Pág. 8
REPORTE DE BIOPSIAS .....	Pág. 10
RESULTADOS .....	Pág. 11
DISCUSION .....	Pág. 12
CONCLUSIONES .....	Pág. 13
BIBLIOGRAFIA .....	Pág. 14
GRAFICAS	
FOTOGRAFIAS	

**OBJETIVO :**

**Analizar la respuesta del tratamiento con Interferon Alfa 2b Recombinante en la Granulomatosis Crónica Inespecífica.**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿ Existen opciones terapéuticas para la Granulomatosis Crónica Inespecífica ante la falta de respuesta a los esteroides ?
  
- ¿ Existe respuesta terapéutica clínica e histopatológica con el uso de Interferon Alfa 2b Recombinante en la Granulomatosis Crónica Inespecífica ?

## JUSTIFICACION

Ante el surgimiento de nuevas opciones terapéuticas en base al uso del Interferon, del cual sabemos tiene diversos mecanismos de acción ante la diversa gama de entidades fisiopatológicas, entre ellas las virales (Hepatitis C), inmunológicas (Sarcoidosis, Enfermedad Granulomatosa Crónica, - Enfermedad de Crohn), neoplasias (Sarcoma de Kaposi, melanoma , etc.)y ante la falta de respuesta a terapia convencional con esteroides se decidió que podría ser de utilidad el uso de Interferon Alfa 2b Recombinante , ya que existen reportes en la literatura de su utilidad como inmunorregulador a través de inducir proteínas reguladoras las cuales modulan la respuesta inmune.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Varios reportes han demostrado que dentro de las principales causas de Granulomatosis Crónica a diversos niveles, - destacan la Sarcoidosis y la Tuberculosis; sin embargo, en un estudio reciente en el que se analizaron un total de 88 - pacientes, el 50% (44) se consideraron portadores de Granulomatosis Crónica Ideopática. (1)

La Sarcoidosis es una entidad fisiopatológica de etiología desconocida, la cual debe ser considerada como causa de Granulomatosis Crónica ya que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes, localizados principalmente en nódulos linfoides, pulmón, hígado, ojos y piel, aunque pueden ser afectados múltiples órganos. (2,3,4)

Los síntomas predominantes de la Sarcoidosis son a nivel pulmonar ya que es el sitio más frecuentemente afectado, sin embargo, se han reportado algunos casos en la literatura como manifestaciones extrapulmonares tales como fiebre, pérdida de peso, malestar general, dolor abdominal y neuropatía periférica entre otros. Así mismo se han reportado casos asintomáticos con presencia de granulomas hepáticos y esplénicos. (2,4)

Se ha reportado que hasta el 25% de las Sarcoidosis tienen únicamente manifestaciones extratorácicas. (4)

Los criterios para establecer el diagnóstico de Sarcoidosis incluyen : 1) descubrimientos compatibles clínicos y/o radiológicos, 2) evidencia histológica de granulomas no caseificantes y 3) cultivos negativos y ausencia de otros agentes que pueden causar granulomas epitelioides. (3)

Existe un tipo de Granulomatosis Crónica Inespecífica - considerada como un síndrome heterogéneo, caracterizado por alteraciones en la cadena respiratoria, la cual en la mayo -

ría de los casos se atribuye a defectos en los genes encargados de la expresión de alguna de las 4 proteínas componentes de la NADPH oxidasa; estos se sabe que son heredados ya sea de manera autosómica recesiva o ligada a X. (5,6,7,8)

La Granulomatosis Crónica Inespecífica Histopatológica mente se caracteriza por una secreción necrotizante e inflamación granulomatosa que ocurre en la piel, nódulos linfoides, pulmón, hígado, tracto intestinal y muchos otros sitios, condicionando falla orgánica, generalmente debido a efecto de masa, obstrucción o ambos. (5,9)

Los granulomas se desarrollan en respuesta a una ineffectiva destrucción de un número importante de bacterias y hongos productores principalmente de catalasa, los cuales deprivan a los fagocitos del peróxido exógeno como mecanismo microbicida alternativo. (5)

La erradicación de los microorganismos infectantes en la Granulomatosis Crónica Inespecífica es difícil ya que permanecen en forma de vacuolas fagosómicas en los macrófagos y neutrófilos, sirviendo de esta forma como estímulo para el estado inflamatorio crónico. (9)

Se han reportado en algunos estudios como signos y sin tomas más frecuentes en la Granulomatosis Crónica Inespecífica los siguientes :

+ Elevación de enzimas hepáticas	64%
+ Fiebre	48%
+ Escalofríos	24%
+ Pérdida de peso	24%
+ Hepatomegalia	17%
+ Anorexia	16%
+ Diaforesis nocturna	14%
+ Náuseas y vómito	12%

+ Diarrea	5%	
+ Asintomáticos	26%	(1)

**TRATAMIENTO GRANULOMATOSIS CRONICA INESPECIFICA :**

Hasta hace algunos años el tratamiento de la Granulomatosis Crónica Inespecífica estaba encaminado principalmente a la profilaxis y tratamiento antibacteriano temprano de las infecciones agregadas. Los esteroides también han sido empleados, sin embargo los resultados no han sido satisfactorios. En algunos casos también se ha recurrido al trasplante de médula ósea con algunos buenos resultados, sin embargo más recientemente se ha utilizado el Interferon Gamma Recombinante Humano, con lo que se ha observado aumento en la producción de superóxido y destrucción bacteriana en los neutrófilos de pacientes con la variante gp91-phox, así como en las deficiencias citosólicas, lo que ha repercutido en un mejor pronóstico a largo plazo de estos pacientes. (5, 9,10).

El Interferon son uno de los principales mecanismos naturales de defensa del organismo en respuesta a componentes extraños tales como microbios, tumores y antígenos; actualmente se conocen tres : Alfa, Beta y Gamma. Estos fueron descubiertos hace más de 30 años por Isaacs y Lindenmann.

El Interferon Alfa es producido por los linfocitos B, linfocitos nulos y macrófagos; el Interferon Beta es producido por fibroblastos y células epiteliales. (11,12)

Los mecanismos exactos de acción del Interferon aún son inciertos, sin embargo actualmente sabemos que funge como antiviral inhibiendo la replicación viral, la síntesis



sis de proteínas, la maduración y liberación de células infectadas. Las proteínas producidas incluyen la 2'5 oligoadenil sintetasa, proteína Mx, RNAsis dependiente de proteín-kinasa.

Como modulador actúa principalmente el Interferon Gamma mejorando la actividad de los macrófagos, células T-citotóxicas y células asesinas.

Los Interferones son capaces de modular la expresión de otros receptores citocina sobre las células, incluyendo a la Interleucina 2 y Factor de Necrosis Tumoral; además de incrementar la expresión del receptor Fc sobre los macrófagos.

El Interferon Gamma ha sido empleado como terapia ad junta a los antibacterianos establecidos en pacientes portadores de Granulomatosis Crónica Inespecífica con aparentes buenos resultados, sin embargo, la dosis y el tiempo de duración aún no han sido establecidos con certeza. (11, 12).

Se han reportado como efectos secundarios al uso de Interferon fiebre, cefalea y mialgias principalmente, respondiendo favorablemente a la administración de acetaminofen. (7,11)

## RESUMEN CLINICO

Femenino de 54 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Inicia su cuadro clínico en diciembre de 1991 al manifestar ataque al estado general agregándose un mes más tarde palidez de tegumentos, dermatosis no específica localizada a miembros torácicos, fiebre vespertina, náuseas y vómito por lo que fue valorada por el servicio de Hematología, documentándose en el mes de abril de 1992 Síndrome Anémico asociado a esferocitosis, ovocitos y macrocitosis. Por lo anterior se decidió realizar Laparotomía Exploradora, efectuándose en la misma Esplenectomía y toma de biopsias de Hígado y Ganglios retroperitoneales.

A la Exploración Física de ingreso se encontró a la paciente conciente, cooperadora, con palidez de tegumentos generalizada, sin adenopatías periféricas, no hepatomegalia ni esplenomegalia, extremidades sin alteraciones y resto de la exploración normal.

## EVOLUCION

Una vez efectuado el diagnóstico de Granulomatosis Crónica Inespecífica mediante el estudio histopatológico y habiéndose descartado otras entidades relacionadas con granulomas se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1mg por Kg de peso durante un lapso de 2 meses, sin obtenerse resultados favorables.

Dada la falta de respuesta a tratamiento se decidió iniciar terapia con Interferon Alfa 2b Recombinante a dosis de 3 000 000 subcutáneo tres veces por semana durante 6 meses. Se continuó durante este lapso de tiempo monitoreo de la paciente mediante determinación de biometría hemática completa, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática

ca, exámen general de orina y química sanguínea cada mes - para analizar la evolución de la enfermedad y la respuesta a tratamiento con Interferon Alfa 2b R. Al final del tratamiento se efectuó toma de biopsia hepática con Tru-cut, de piel y grasa periumbilical.

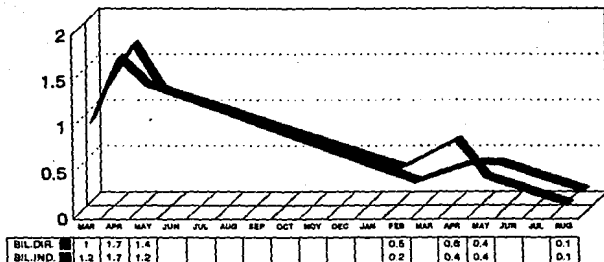
Clinicamente hubo mejoría considerable del estado general de la paciente y dejó de perder peso corporal. Las constantes de la biometría hemática no sufrieron recaídas, al igual que las pruebas de función hepática, salvo que en estas últimas las transaminasas no retornaron a valores normales pero tampoco se elevaron más.

El tratamiento fue bien tolerado manifestando únicamente como efectos colaterales hipertermia y cefalea posterior a la aplicación del Interferon; mismos que ya han sido reportados en la literatura.

# LABORATORIO

MARZO DE 92 A AGOSTO DE 93

## BILIRRUBINEMIA



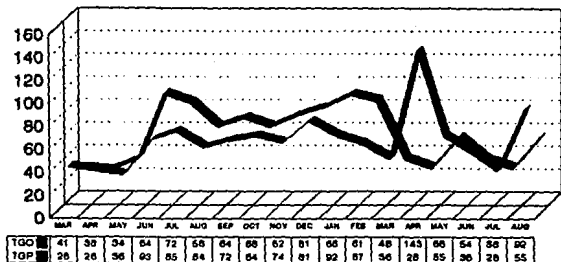
TX. CON PREDNISONA MAYO Y JUNIO 1992

TX. CON INTERFERON ALFA 2B DE FEB. A JUL. 1993

# LABORATORIO

MARZO DE 92 A AGOSTO DE 93

## TRANSAMINASEMIA



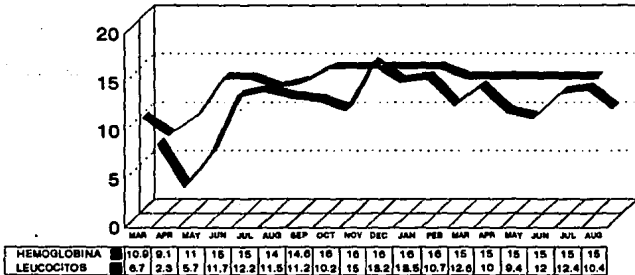
TX. CON PREDNISONA MAYO Y JUNIO 1992

TX. CON INTERFERON ALFA 2B DE FEB. A JUL. 1993

# LABORATORIO

## MARZO DE 92 A AGOSTO DE 93

### BIOMETRIA HEMATICA



**TX. CON PREDNISONA MAYO Y JUNIO 1992**  
**TX. CON INTERFERON ALFA 2B DE FEB. A JUL. 1993**

**RESULTADOS DE LAS BIOPSIAS PROTOCOLIZADAS : 28-ABRIL-92**

**HIGADO . Fibrosis septal incompleta.Cirrosis con datos de -  
actividad y regeneración.**

**BAZO . Congestión crónica intensa y hemosiderosis.**

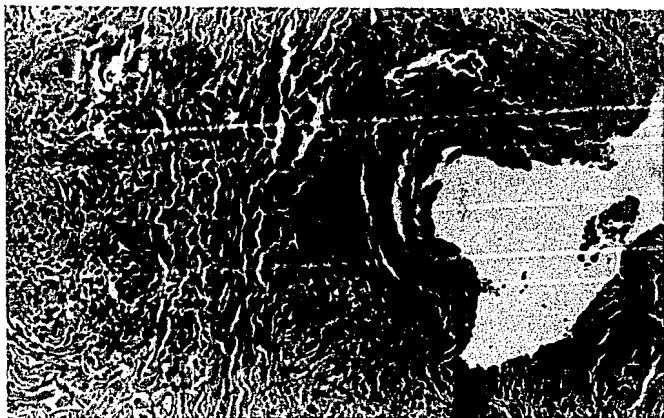
**MEDULA OSEA . Mielofibrosis secundaria.**

**PIEL Y GRASA PERIUMBILICAL. Paniculitis lobar con granuloma  
tosis sin vasculitis.**

**BIOPSIAS POST-TRATAMIENTO :**

**HIGADO . Fibrosis septal incompleta en fase precirrótica.He  
mosiderosis intensa.En el material estudiado no se  
observan granulomas.**

**PIEL Y GRASA PERIUMBILICAL : Sin alteraciones.**



HISTORIA DE PIEL

Múltiples granulomas no caseificantes tipo sarcoide desde dermis superficial hasta profunda.



**MEDULA OSEA**

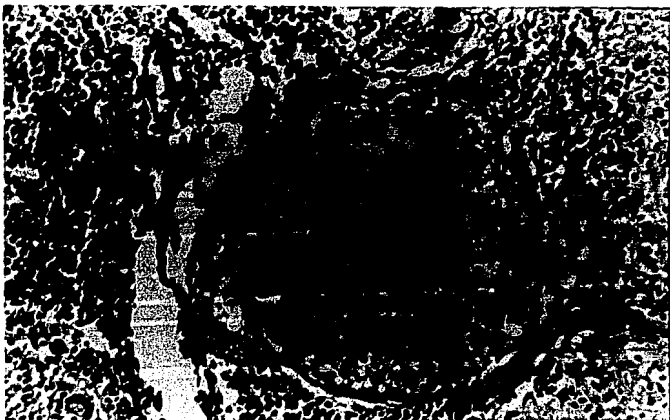
Hiperplasia severa y múltiples granulomas tipo  
necrotico (Tinción con H&E).



**MEDULA OSEA**

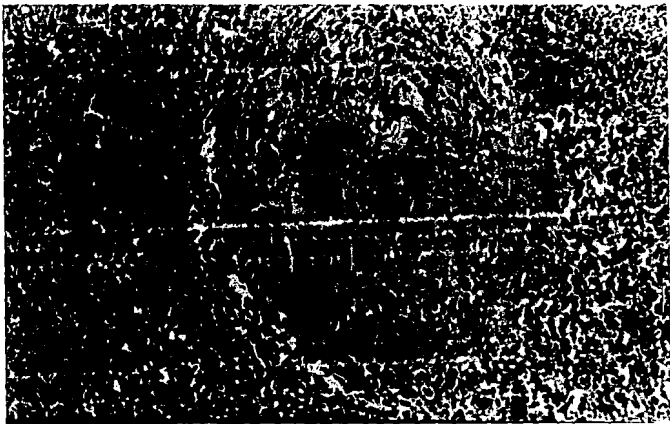
Fibrosis reticulárea grado 3 difusa (Tinción -  
de Gomori).





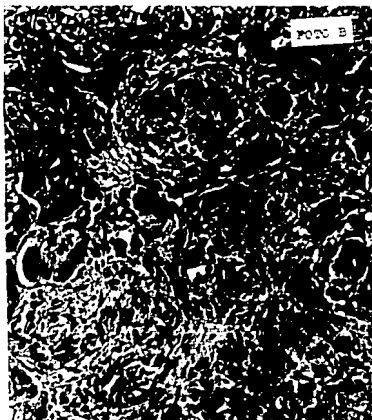
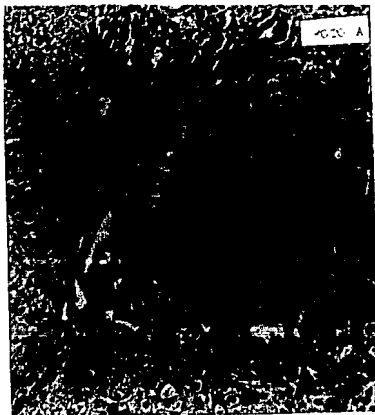
GANGLIO

Se observan granulomas. Tinción HB.



HAZO

Se observan granulomas (tinción HB).



BIOPSIA EN CURA DE HIGADO PRE-TRATAMIENTO.

Se observan granulomas en la porción central (Foto A y B). Escasa fibrosis y colágena alrededor de los granulomas (Foto B). Fibrosis reticulémica septal incompleta (Foto C). Presencia de granulomas delimitados por fibras reticulémicas (Foto D).

RECIBIDO EN EL SERVICIO DE HISTOPATOLOGIA  
EL 15 DE ABRIL DE 1965  
LABORATORIO DE HISTOPATOLOGIA

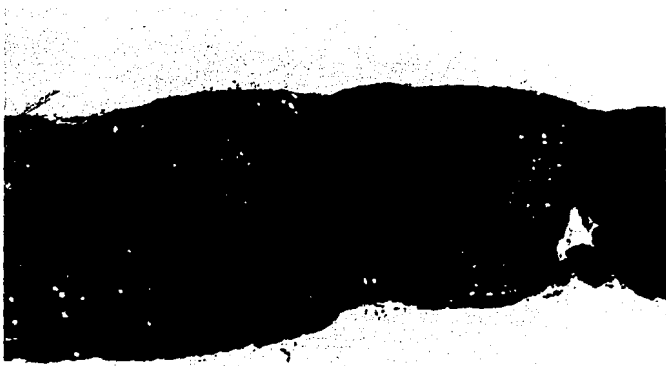


GRASA PERIUMBILICAL POST-TRATAMIENTO.

No se observan granulomas, la tinción de Hejo -  
Contra es negativa.



BIOPSIA DE HIGADO POR TRUCUT POST-TRATAMIENTO.  
Tinción de Perl's que demuestra la presencia de  
hierro.



BIOPSIA DE HIGADO POR TRUCUT POST-TRATAMIENTO.  
Fibrosis septal incompleta, estadio precirrótico  
sin granulomas (Tricrómico).



BIOPSIA DE HIGADO POR TRUCUT POST-TRATAMIENTO.  
Fibrosis septal incompleta en fase precirrótica  
sin granulomas (Gomori).

## RESULTADOS

- + Favorable respuesta a terapia con Interferon Alfa 2b R manifestada por mejoría del cuadro clínico.
- + Favorable respuesta histopatológica con desaparición de granulomas en las biopsias post-tratamiento.
- + Favorable respuesta de los parámetros hematológicos.
- + Bioquímicamente sin mayor alteración de las pruebas de función hepática.
- + Se logró frenar la evolución de la cirrosis hepática, manifestada por el reporte histopatológico post-tratamiento
- + Favorable respuesta, sin severos efectos colaterales por el uso del Interferon.
- + Favorable respuesta a tratamiento sin procesos infecciosos agregados.

## DISCUSION

Existen una serie de reportes en la literatura médica acerca de la Enfermedad Granulomatosa Crónica Inespecífica, asociada entre las posibles causas de la misma a Tuberculosis, Sarcoidosis, Enfermedades autoinmunes, etc, sin embargo como ya se ha mencionado hasta en un 50% de los casos no es posible determinar la etiología.

Para este grupo de pacientes las opciones terapéuticas por consiguiente resultan más limitadas e inciertas.

En nuestro caso en particular se inició el protocolo de estudio, con seguimiento clínico, de laboratorio, gabinete y estudios histopatológicos, considerándose entonces el diagnóstico de Granulomatosis Crónica Inespecífica ya que no se sustentaron otros diagnósticos entre ellos la Sarcoidosis. Iniciamos tratamiento con esteroides, sin embargo, no se observó respuesta a los 2 meses de iniciado por lo que decidimos iniciar terapia con Interferon Alfa 2b Recombinante a la dosis de 3 000 000 SC tres veces por semana durante 6 meses obteniendo con el mismo una respuesta favorable determinada por mejoría del cuadro clínico, estabilización de la paciente, corrección del síndrome anémico y de las alteraciones en la serie blanca, desaparición de la bilirrubinemia y estabilización de las transaminasas, lo cual también se reflejó en los resultados histopatológicos con desaparición de los granulomas y suspensión de la evolución de la cirrosis hepática

No se observaron efectos colaterales indeseables de difícil resolución ni diferentes a los ya mencionados en otros estudios.

Con estos resultados podemos considerar como una buena opción terapéutica para la Granulomatosis Crónica Ideopática al Interferon Alfa 2b Recombinante, por lo que abre las

puertas para continuar estudios subsecuentes con un número mayor de pacientes y determinar en lo posible la dosis adecuada.

#### CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en esta paciente podemos considerar que el Interferon Alfa 2b Recombinante es una buena opción de tratamiento en aquellos pacientes portadores de Granulomatosis Crónica Inespecífica aunque habrá que realizar nuevos estudios en un número mayor de pacientes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Jeffrey S., Randall C., Walker : Granulomatous Hepatitis : A Retrospective review of 88 cases at the Mayo Clinic. Mayo Clin. Proc. 66:914-918, 1991.
2. Egglemeijer P., Collée G. : An unusual presentation of Sarcoidosis. J Rheumatol 18:12;1936-38, 1991.
3. Enzenauer R., West S. : Sarcoidosis in autoimmune disease. Semin Arthritis Rheum 22(1):1-17, 1992.
4. Kim S., Gedgaudas-McClees K., Waring P. : Sarcoidosis with multiple hepatic and splenic nodules on dynamic computed - tomography. Ann Intern Med 117(5):399-400, 1992.
5. Robert E., Eugene J., William F., Betty U. : Presentation of case. N Engl J Med 329(10):714-21, 1993.
6. Ezekowitz, Colin A., Dinsauer M., Nathan D. : Restoration of phagocyte function by Interferon - in X-linked chronic Granulomatous Disease occurs at the level of a progenitor cell. Blood 76(12):2443-2448, 1990.
7. Ezekowitz, et al : A controlled trial of Interferon Gamma to prevent infection in Chronic Granulomatous Disease. - N Engl J Med 324(8):509-16, 1991.
8. Schapiro B., Newburger P., Klempner M., Dinsauer M. : Chronic Granulomatous Disease presenting in a 69-year-old man N Engl J Med 325(25):1786-90, 1991.
9. Smith R., Curnette J. : Molecular Basis of Chronic Granulomatous Disease. Blood 77(4):673-686, 1991.
10. Woodman R., Erickson R., Howard J., Curnette J. : Prolonged Recombinant Interferon - therapy in Chronic Granulomatous Disease : evidence against enhanced neutrophil oxidase activity. Blood 79(6):1558-1562, 1992.



11. Baron M., Stephen K., Tyring : The Interferons. Mechanism - of action and clinical applications. JAMA 266(10):1375-82 1991.
12. Dianzani F. : Biological basis for the clinical use of - Interferon. Gut 34(2 suppl):S101, 1993.