

ACTAS Derma-Sifiliográficas

www.elsevier.es/ad



Reacciones cutáneas psoriasiformes durante el tratamiento con etanercept

J. Santos-Juanes^{a,*} y C. Galache^b

^aFEA Dermatología. Servicio de Dermatología II. Hospital Universitario Central de Asturias. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias. España.

^bFEA Dermatología. Sección de Dermatología. Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias. España.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Etanercept

Resumen

Los anti-factor de necrosis tumoral (TNF) presentan un amplio espectro de lesiones cutáneas, entre las que se encuentra paradójicamente la psoriasis.

Una mujer de 42 años, con una historia de artritis reumatoidea desde los 19 años, fue remitida al servicio de Dermatología por presentar una psoriasis pustulosa en ambas plantas de los pies durante un tratamiento con etanercept. Ante la presencia de este cuadro se instauró tratamiento corticoideo tópico oclusivo, con mejoría clínica a las 4 semanas y desaparición total de las lesiones a las 6 semanas.

Los anti-TNF son fármacos que actúan en enfermedades mediadas por células T. La aparición de erupciones psoriasiformes es más frecuente de lo comunicado en la literatura, ya que aparecen en todas las indicaciones y con todos los anti-TNF, con mayor frecuencia con adalimumab. Se producen tres tipos de reacciones, siendo la pustulosa la más común; predomina en mujeres y puede aparecer cronológicamente en cualquier momento durante el tratamiento.

Respecto al tratamiento es aconsejable continuar con los anti-TNF.

© 2010 Elsevier España, y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Etanercept

Psoriasiform skin reactions during treatment with etanercept

Abstract

Anti-TNFs have a wide spectrum of skin lesions, psoriasis being found among them paradoxically.

A 42-year old woman with a history of rheumatoid arthritis since 19 years of age was referred to the Dermatology service due to pustular psoriasis on both soles during treatment with etanercept. Due to her incapacity to walk and the pain reported by the patient, etanercept was replaced with adalimumab with clinical improvement and total disappearance of the lesions at six weeks of switching the anti-TNF.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsantosj@hca.es (J. Santos-Juanes)

Tumor necrosis factor inhibitors are drugs that act in T cell mediated diseases. The appearance of psoriasiform rashes is more frequent than reported in the literature. They appear in all the indications and with all the anti-TNFs. Adalimumab is the most frequent. Three types of reactions are produced, the pustular one being the most frequent. It predominates in women and may appear chronologically at any time during the treatment.

Regarding the treatment, it is recommendable to continue with the anti-TNFs.

© 2010 Elsevier España, and AEDV. All rights reserved.

Caso clínico

Una mujer de 42 años con una historia de artritis reumatoidea desde los 19 años fue remitida al servicio de Dermatología por presentar una erupción pustulosa, bilateral, simétrica y dolorosa en ambas plantas de los pies tras la inyección 21 de 50 mg de etanercept (quinto mes de tratamiento) (fig. 1). La paciente además se encontraba en terapia, desde 18 meses antes, con 10 mg de metotrexato oral semanal y 5 mg de ácido fólico a la semana. La paciente no tenía historia personal ni familiar de psoriasis. Una biopsia de una de las pústulas mostró hiperplasia de la epidermis, elongación de las papilas, paraqueratosis y abscesos en la capa córnea, compatibles con psoriasis pustulosa (fig. 2). El resto de estudios: analítico, microbiológico de la lesión, serología de virus de la hepatitis y virus exantemáticos, y radiografía de tórax fueron normales. Fue tratada con una pomada de propionato de clobetasol al 0,025% en una cura oclusiva por las noches y en una cura abierta por las mañanas, durante un mes, observándose una marcada mejoría de las lesiones con disminución de las pústulas y de la extensión de las placas; a las 6 semanas las lesiones habían desaparecido. El tratamiento sistémico, tanto la dosis semanal de metotrexato como la dosis semanal de Enbrel®, no se modificaron.

Discusión

Desde la década pasada los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se han mostrado muy efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias inmunes como la artritis reumatoidea (AR), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis psoriática (AP) y, finalmente, la psoriasis cutánea (PV).

Apesar de tratarse de medicamentos relativamente seguros se ha observado un aumento de infecciones y de aparición de cáncer¹, y se han descrito un amplio espectro de lesiones cutáneas durante estos tratamientos, entre los que se encuentra paradójicamente la psoriasis (Ps) (tabla 1)^{2,3}. Dentro de la Ps se ha descrito el desarrollo *de novo* de empeoramiento y el cambio en la presentación clínica de las lesiones psoriásicas, un efecto conocido de los anti-TNF cada vez más frecuente en la literatura. Esto ocurre incluso en pacientes que reciben de forma concomitante fármacos inmunosupresores, como metotrexato o azatioprina, efectivos de por sí en el tratamiento de la Ps.

Los inhibidores del TNF son fármacos que actúan en enfermedades mediadas por células T como la AR, Ps y enfermedad de Crohn. Las reacciones cutáneas adversas pueden ocurrir, pero son eventos muy raros de acuerdo con las pu-



Figura 1 Placas simétricas, bien definidas, eritematosas y descamativas en sus bordes, con abundantes pústulas estériles en su interior.

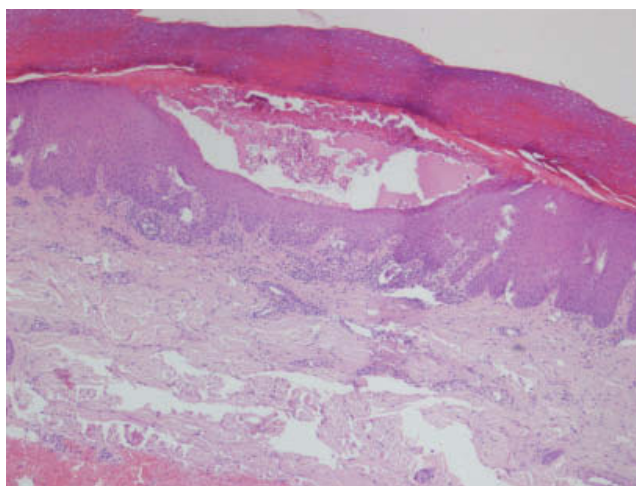


Figura 2 Epidermis con acantosis psoriasiforme y paraqueratosis focal inducida por una pústula intracórnea (hematoxilina/eosina x40).

Tabla 1 Reacciones cutáneas durante el tratamiento con anti-TNF

Rash urticarial
Lupus eritematoso
Eritema multiforme
Erupciones liquenoides
Erupciones ampollosas
Vasculitis leucocitoclásticas
Enfermedad del suero
Perniosis eczematoides-like
Eczemas
Sarcoidosis
Granuloma anular
Infecciones (foliculitis bacterianas, dermatofitosis, <i>molluscum contagiosum</i> , herpes simple, herpes zóster)
Cáncer de piel no melanoma
Linfomas cutáneos
Alopecia areata
Alopecia androgénica
Hiperhidrosis
Psoácea
Dermatitis seborreica
Dermatomiositis
Erupción papulosis linfomatoides-like
Pustulosis exantemática generalizada aguda
Psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa

blicaciones existentes; sin embargo, la aparición de Ps se muestra aumentada claramente en pacientes en tratamiento con anti-TNF cuando se compara con sujetos con otras modalidades de tratamiento⁴. Así, según el método desarrollado por Naranjo et al, la mayoría de los casos de psoriasis publicados respecto de la exposición con anti-TNF se consideran como efectos adversos probables o definitivos relacionados con el fármaco⁵.

En lo referente a la epidemiología de esta reacción cutánea encontramos datos contradictorios; en un estudio reciente de pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF se encuentra una incidencia de Ps *de novo* de 1,04 (intervalo de confianza [IC] 95% 0,67-1,54) por 1.000 pacientes en tratamiento al año⁴. Este dato es muy diferente al que se halla en una encuesta realizada entre los reumatólogos, en la que el 63% afirma haber observado Ps o erupciones cutáneas durante el tratamiento con anti-TNF⁶. Esta diferencia puede deberse a unos criterios estrictos en la primera referencia, Ps *de novo*, en una única enfermedad, AR, y a una respuesta a una pregunta genérica en el segundo caso. Una revisión reciente de los artículos publicados en PUBMED halla 127 casos publicados de inducción o exacerbación de Ps⁷; esto nos lleva a pensar que no se comunican todos los casos existentes. En una reciente comunicación presentamos 12 casos en nuestro hospital para una población de referencia de 400.000 personas, lo que nos conduce a pensar que estos están infracomunicados (psoriasis y erupciones psoriasiformes por anti-TNF XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología; datos aún no publicados).

Los tres fármacos anti-TNF están implicados en este tipo de reacciones. Analizando la literatura el más frecuentemente involucrado parece ser infliximab (55,1%), seguido por etanercept (27,6%) y adalimumab (17,3%)⁷, hecho que puede deberse a las diferentes indicaciones y cronología de aparición en el mercado, pues cuando se analiza la inciden-

cia por persona/año, adalimumab presenta una incidencia significativamente más alta que etanercept (IRR: 4,6; IC 95% 1,7-12,1) e infliximab (IRR: 3,5; IC 95% 1,3-9,3)⁴.

Este fenómeno se ha publicado en casi todas las enfermedades tratadas con anti-TNF, incluyendo Ps, AR, espondilitis anquilopoyética y otras espondiloartropatías seronegativas, incluyendo la AP, la enfermedad de Behçet, la EI y la artritis juvenil idiopática.

Los datos disponibles muestran que hay tres patrones de reacción psoriasiforme en las reacciones cutáneas inducidas por anti-TNF: a) inducción de una erupción psoriasiforme, con hallazgos típicos de reacción medicamentosa, histológicamente compatible con un patrón liquenoides o dermatitis de interfase que para muchos autores no es realmente una Ps^{8,9}; b) exacerbación de una Ps preexistente con o sin cambios en la presentación clínica, y c) inducción de Ps en pacientes que previamente no presentaban la enfermedad, con o sin historia familiar de la misma¹⁰.

Desde el punto de vista clínico la Ps pustulosa (52%), fundamentalmente palmoplantar, parece el patrón más específico de Ps asociado a terapia anti-TNF, el PV (49%), con aparición de lesiones en zonas poco comunes, como la ingle o el área púbica, y la Ps en gotas (15%) son las presentaciones más frecuentes. Algunos de los pacientes presentan más de una morfología. Se produce exacerbación de la Ps preexistente en el 20% de los casos, e inducción de la Ps en el 66% en el 8% de los pacientes se diagnosticó como una erupción psoriasiforme y otro 8% fue etiquetado como pustulosis palmoplantar no Ps^{10,11}. De predominio en mujeres (2:1) aparece en todas las edades, incluida la pediátrica¹². El tiempo medio de aparición de las lesiones desde el inicio del anti-TNF es de 10,5 meses⁷, pudiendo ocurrir desde el primer pinchazo hasta 63 meses después de iniciado el tratamiento⁸.

El estudio histológico de las biopsias de la Ps inducida por anti-TNF es parecido al de los pacientes con Ps idiopática, en contraste con la histología que se ve en los enfermos con psoriasis inducida por otros medicamentos, lo cual implica que el mecanismo de acción de los dos procesos es similar o idéntico¹³.

Se han propuesto diferentes explicaciones para la aparición de este fenómeno, por ejemplo, algunos pacientes podrían presentar una variante local de una pustulosis exantemática aguda generalizada, como efecto adverso secundario a un medicamento, pero en los sujetos con Ps inducida por anti-TNF no aparece de forma aguda, ni se acompaña de fiebre ni neutrofilia periférica¹⁴.

Para algunos autores se trata de un efecto de clase de los anti-TNF. Se propone por el hecho de la recurrencia de Ps en algunos pacientes después de la iniciación de un segundo anti-TNF, lo cual indica un mecanismo patogénico común, la descripción con los tres anti-TNF y la aparición de Ps en pacientes con AR, que en principio no tiene ninguna relación con la Ps¹⁵. La coincidencia de AR y Ps es rara; en la base de datos nacional de Alemania para las enfermedades reumáticas se encuentra una incidencia del 0,2% con AR definitiva y Ps y del 0,3% de AR seropositiva y Ps¹⁶. Sin embargo, otros autores postulan que se trata simplemente de una reacción adversa del tipo hipersensibilidad farmacoespecífica y que esta se produce, además, con otros fármacos utilizados para el tratamiento de la Ps. Así, en el *Drug eruption reference manual* aparecen como fármacos implicados en la aparición de Ps inducida por medicamentos acitretino, pso-

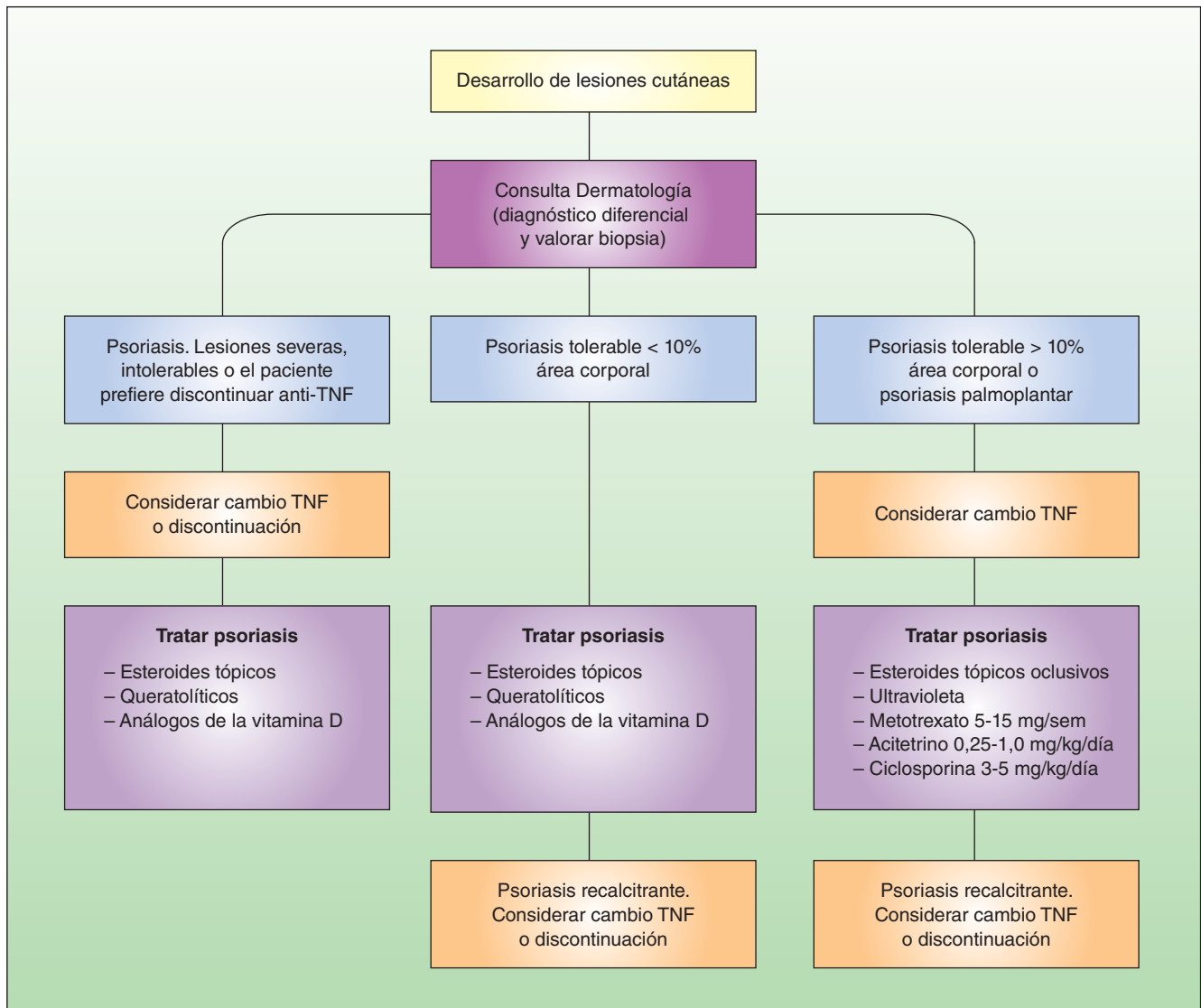


Figura 3 Actitud ante un paciente en tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral que presenta lesiones cutáneas. TNF: factor de necrosis tumoral. Modificada de Collamer A, et al¹¹.

ralenos y ciclosporina¹⁷. Además, en este efecto paradójico durante el tratamiento con anti-TNF no sólo aparece implicada la Ps, aparecen *de novo* o se agravan la enfermedad de Crohn, la uveítis, la AP y la vasculitis¹⁸.

Respecto al tratamiento, la revisión de la literatura revela que el 79% de los pacientes es capaz de continuar con la terapia anti-TNF, bien manteniendo el agente original, bien sustituyéndolo por otro anti-TNF. Esta es una cuestión muy importante, porque habitualmente los enfermos en tratamiento con anti-TNF presentan enfermedades de base agresivas y han experimentado fracasos con fármacos convencionales¹⁹. La suspensión del tratamiento puede provocar un brote agudo de su enfermedad mucho más grave que la reacción cutánea provocada por el fármaco. En ningún caso se ha objetivado que la presencia de la reacción cutánea se haya visto acompañada de pérdida de efectividad del fármaco.

Un hallazgo sorprendente es que la tasa de respuesta de la Ps, completa o parcial, no difiere en los pacientes en los

que se suspende el anti-TNF y en los que se continúa el tratamiento. Con todo esto, parece razonable seguir con la terapia biológica y aplicar un tratamiento agresivo de la erupción cutánea. Collamer et al, en función de los artículos publicados, propone un algoritmo terapéutico¹¹ que nosotros hemos modificado (fig. 3): resaltamos el papel central del dermatólogo en la realización, fundamentalmente, del diagnóstico y diagnóstico diferencial con otras muchas entidades descritas durante este tipo de tratamientos²⁰.

Puntos clave

- Se han descrito tres tipos de reacciones cutáneas psoriasiformes.
- El papel del dermatólogo es fundamental para la realización del diagnóstico y del diagnóstico diferencial.
- Ha de intentar mantenerse el tratamiento con anti-TNF ante este tipo de reacciones.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;17:2275-85.
- Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: Review of the literature. *Dermatology*. 2005;211:209-17.
- Mallo S, Santos-Juanes J. Urticaria inducida por adalimumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:511-2.
- Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209-15.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- Chustecka Z. Psoriasis with TNF inhibitors: Is there an infectious etiology? Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/538352> (consultado el 14 de agosto de 2006).
- Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat*. 2009;20:100-8.
- Venerea MM, del Pozo J, Yebra-Pimentel M, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother*. 2004;38:54-7.
- Seneschal J, Lepreux S, Boyssou-Gauthier M-L. Psoriasiform drug eruption under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:77-80.
- Wollina U, Hansel G, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:1-14.
- Collamer A, Guerrero KT, Henning J, Battafarano D. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;59:996-101.
- Costa-Fomero M, Coto-Segura P, Suárez-Saavedra S, Ramos-Polo E, Santos-Juanes J. Guttate psoriasis induced by infliximab in a child with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;10:1462-3.
- Spencer JM, Silvers DN, Grossman ME. Pustular eruption after drug exposure: is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption? *Br J Dermatol*. 1994;130:514-9.
- Sikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy. A paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2513-8.
- Cohen JD, Bournerias I, Buffard V. Psoriasis induced by tumor necrosis factor- α antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol*. 2007;34:380-5.
- Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor α antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:405-7.
- Litt Jerome Z. Drug eruption reference manual. Drugs responsible for 95 common reaction patterns 619-655. Frome and London UK: Butler and Tanner Ltd; 2008.
- Fouache D, Goëb V, Massy-Guillemant N, Avenel G, Bacquet-Deschryver H, Kozyreff-Meurice M, et al. Paradoxical adverse events of anti-tumour necrosis factor therapy for spondyloarthropathies: a retrospective study. *Rheumatology*. 2009;48:761-4.
- Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A. Tumor necrosis factor- α antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol*. 2008;27:377-80.
- Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:486-504.