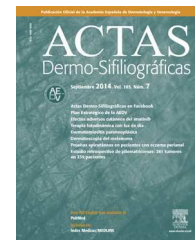




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico

R. Navarro* y E. Daudén

Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

Recibido el 31 de diciembre de 2012; aceptado el 25 de mayo de 2013
Disponible en Internet el 9 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Pustulosis
palmoplantar;
Psoriasis guttata;
Eritrodermia;
Factor de necrosis
tumoral;
Reacciones
psoriasiformes;
Efectos adversos;
Psoriasis inducida

KEYWORDS

Psoriasis;
Palmoplantar
pustulosis;
Guttate psoriasis;
Erythrodermia;
Tumor necrosis
factor;
Psoriasisform
reactions;
Adverse effects;
Induced psoriasis

Resumen Paradójicamente se han descrito casos de inducción o empeoramiento de una psoriasis durante el tratamiento con todos los agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) (infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab). Se ha postulado que la alteración del equilibrio entre el TNF α y el interferón α estaría implicada en su etiopatogenia. Clínicamente se distinguen varios patrones de reacciones psoriasiformes paradójicas: la psoriasis *de novo* en pacientes que no han presentado anteriormente esta enfermedad y que reciben este tratamiento por otra enfermedad inflamatoria, que es la más frecuente y la mejor descrita, y la exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF α , que puede presentarse con o sin un cambio de morfología. En este trabajo realizamos una revisión de la literatura en relación con las características clínicas e histológicas de este tipo de reacciones, así como de su evolución y tratamiento, y planteamos un esquema de manejo en la práctica clínica.
© 2012 Elsevier España, S.L.U. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Clinical Management of Paradoxical Psoriasisform Reactions During TNF- α Therapy

Abstract There have been reports of paradoxical induction or worsening of psoriasis during treatment with tumor necrosis factor (TNF) α agents (infliximab, etanercept, adalimumab, and certolizumab). It has been hypothesized that an imbalance between TNF- α and interferon α might have a role in the etiology and pathogenesis of these reactions. Paradoxical psoriasisform reactions can be divided clinically into *de novo* psoriasis and exacerbation of preexisting psoriasis. The first, which is more common and more extensively described in the literature, occurs in patients without a history of psoriasis who are receiving TNF- α therapy for another inflammatory disorder. The second can occur with or without changes in the morphology of the lesions. In this article, we review the literature on the clinical and histologic features of paradoxical psoriasisform reactions, analyze their clinical course and treatment, and propose a clinical management model for use in routine practice.
© 2012 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nat.eraa@hotmail.com (R. Navarro).

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, que afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial¹. Se postula que es debida al resultado de la combinación de factores genéticos y ambientales. Existe una predisposición genética, sin que se haya podido describir un patrón hereditario mendeliano clásico¹.

Se han descrito múltiples factores que actúan como desencadenantes o agravantes de la psoriasis o de nuevos brotes, como las infecciones, el estrés o fármacos (bloqueadores beta, litio...)^{1,2}.

Se han propuesto distintas hipótesis y modelos para intentar explicar la patogénesis de la psoriasis, de la que actualmente se conoce que no hemos de detenernos en la piel, sino que presenta múltiples comorbilidades como la artritis psoriásica o la enfermedad cardiovascular^{3,4}. Una hipótesis unificadora es el modelo de la red de citocinas, que defiende que tanto un estímulo exógeno, como por ejemplo el estrés, como uno endógeno, como los virus, los neuropéptidos o la ingesta de fármacos, pueden actuar como desencadenantes para iniciar una cascada de citocinas. Entre ellas se encontrarían el factor de necrosis tumoral α (TNF α) derivado de las células dendríticas presentadoras de antígeno y los queratinocitos y el interferón (IFN)- γ producido por linfocitos Th1 activados¹.

Alrededor del 90% de los individuos con psoriasis presenta el tipo más frecuente, la denominada psoriasis en placas o psoriasis vulgar. En la mayoría de los casos se trata de formas leves que se controlan con tratamientos tópicos. No obstante, hasta un tercio de los pacientes desarrolla una psoriasis moderada-severa y requiere modalidades terapéuticas sistémicas, como la fototerapia, la acitretina, el metotrexato o la ciclosporina⁵. Debido a la falta de respuesta o a la toxicidad de estos fármacos en muchos casos, en los últimos 15 años se han desarrollado las denominadas terapias biológicas que actúan a distintos niveles de la cascada inflamatoria que da lugar a las placas de psoriasis.

El uso de la terapia biológica en general está aumentando en el tratamiento no solo de la psoriasis, sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad inflamatoria intestinal. En la actualidad, los más utilizados son aquellos fármacos que bloquean el TNF α (infliximab, etanercept y adalimumab). No obstante, se han publicado algunos efectos adversos durante su uso, como infecciones, reactivación de la tuberculosis latente, enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁻⁸.

En cuanto a los efectos secundarios cutáneos derivados del uso de terapia anti-TNF α se ha puesto de manifiesto que son más prevalentes de lo estimado⁹. Entre ellos se han descrito reacciones en el punto de infusión o inyección, infecciones cutáneas, eccema e, incluso, psoriasis o reacciones psoriasiformes, entre otras¹⁰. Aunque resulte paradójico, puesto que estos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis¹¹⁻¹⁷, se han publicado casos individuales y algunas series de pacientes que desarrollan un empeoramiento de la misma o, incluso, la aparición *de novo* de distintos subtipos de psoriasis durante el uso de la terapia anti-TNF α ^{9,10,18-73}. Los artículos y revisiones más destacadas se resumen en las [tablas 1 y 2](#).

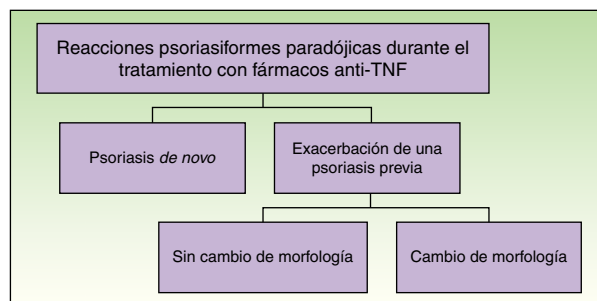


Figura 1 Clasificación de las reacciones psoriasiformes paradójicas.

Moustou et al. publicaron una revisión de la literatura en la que establecieron la fuerza de asociación entre los efectos adversos publicados y el uso de uno o varios agentes anti-TNF α , dividiéndola en pobre, moderada, fuerte o definitivamente asociada. Los criterios de inclusión utilizados fueron: el tipo de estudios (metaanálisis, ensayos aleatorizados, estudios retrospectivos o prospectivos, series de casos o casos clínicos) publicados que describían dicho efecto adverso, el número de agentes anti-TNF α implicados, el número de las distintas enfermedades inflamatorias en las que había aparecido la reacción adversa durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α y la evolución tras la retirada y la reintroducción del fármaco. Los autores no describieron solo la clínica de estas reacciones cutáneas, sino que establecieron que existía una relación fuerte entre la terapia anti-TNF α y la aparición de psoriasis *de novo* o reacciones psoriasiformes¹⁰.

Clasificación

Clínicamente se distinguen varios patrones de reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con fármacos que bloquean el TNF α ([fig. 1](#)):

- Inducción de psoriasis *de novo*, es decir, aparición de lesiones de psoriasis en los pacientes que no han presentado anteriormente esta enfermedad y que reciben este tratamiento por otra enfermedad inflamatoria.
- Exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF α , que puede presentarse con o sin un cambio de morfología.

Patogenia de las reacciones psoriasiformes

La fisiopatología de la inducción o empeoramiento de una psoriasis durante el tratamiento con bloqueadores del TNF α es actualmente desconocida. Se han postulado varias teorías, como la alteración del equilibrio entre el TNF α y el IFN α , la activación de los linfocitos T autorreactivos, el diagnóstico erróneo, el curso natural de la enfermedad primaria o infecciones que desencadenarían dichas reacciones^{9,10,25,37}. Collamer et al. explicaron en su artículo que en la patogénesis de las reacciones psoriasiformes estaría implicado un desbalance de citocinas que conduciría a un aumento de la producción de INF- α por las células

Tabla 1 Revisión de la literatura: artículos con al menos 8 pacientes que desarrollaron reacciones paradójicas psoriasiformes durante el tratamiento con fármacos anti-TNF

Referencia	Tipo de reacción	Enfermedad basal	Número total de pacientes	N.º de pacientes con cada agente anti-TNF
Kary et al. (2006) ³⁶	<i>De novo</i>	AR	5	Infliximab 2 Etanercept 3 Adalimumab 4
	Exacerbación sin cambio morfológico		4	Infliximab 2 Etanercept 3 Adalimumab 1
Goiriz et al. (2006) ³¹	<i>De novo</i>	Reumatológica	2	Infliximab 1 Adalimumab 1
	Cambio morfológico	Psoriasis	6	Etanercept 6
De Gannes et al. (2007) ⁵²	<i>De novo</i>	Reumatológica	15	Infliximab 5 Etanercept 6 Adalimumab 4
Lee et al. (2007) ⁶⁹	<i>De novo</i>	Reumatológica	6	Infliximab 3 Etanercept 2 Adalimumab 1
	Exacerbación sin cambio morfológico		2	Etanercept 1 Adalimumab 1
Seneschal et al. (2007) ⁴⁸	<i>De novo</i>	Reumatológica	13	Infliximab 7 Etanercept 3 Adalimumab 3
Harrison et al. (2009) ⁵⁴	<i>De novo</i>	AR	25	Infliximab 6 Etanercept 6 Adalimumab 13
Cullen et al. (2011) ²⁷	<i>De novo</i>	EII	30	Infliximab 21 Adalimumab 7 Certolizumab 2
Guerra et al. (2012) ³³	<i>De novo</i>	EII	21	Infliximab 14 Adalimumab 7

AR: artritis reumatoide; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; TNF: factor de necrosis tumoral.

dendríticas en personas genéticamente predispuestas, y que los polimorfismos genéticos podrían desempeñar un papel en esta reacción paradójica secundaria al bloqueo del TNF α ²⁵.

En su artículo de 2007 de Gannes et al. demostraron que los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF α que desarrollaron psoriasis *de novo* presentan una expresión aumentada de proteína *anti-myxovirus-resistance protein A*

(MxA), una adenosina trifosfatasa que se induce selectivamente en respuesta al INF tipo 1, que puede utilizarse como un marcador subrogado de la actividad lesional del INF tipo 1. En este trabajo la tinción para MxA en las biopsias de los pacientes en tratamiento con anti-TNF α era más intensa que en aquellos con psoriasis vulgar no asociada a terapia anti-TNF α . Este incremento promovería la formación de lesiones

Tabla 2 Revisiones más relevantes publicadas en la literatura

Referencia	Tipo de reacción	Enfermedad basal	Número total de pacientes	Porcentaje de casos con los distintos agentes anti-TNF
Collamer et al. (2008) ²⁶	Psoriasis <i>de novo</i> y exacerbaciones con/sin cambios de morfología	Reumatológica, digestiva y psoriasis	104	Infliximab 53 Etanercept 29 Adalimumab 18
Wollina et al. (2008) ⁹	Psoriasis <i>de novo</i> y exacerbaciones con/sin cambios de morfología	Reumatológica, digestiva y psoriasis	120	Infliximab 52,5 Etanercept 30,8 Adalimumab 21,7
Ko et al. (2009) ³⁷	Psoriasis <i>de novo</i> y exacerbaciones con/sin cambios de morfología	Reumatológica, digestiva y psoriasis	127	Infliximab 55,1 Etanercept 27,6 Adalimumab 17,3
Collamer et al. (2010) ²⁵	Psoriasis <i>de novo</i> y exacerbaciones con/sin cambios de morfología	Reumatológica, digestiva y psoriasis	207	Infliximab 59 Etanercept 19 Adalimumab 22
Cullen et al. (2011) ²⁷	Psoriasis <i>de novo</i>	Digestiva	120	Infliximab 79 Adalimumab 17 Certolizumab 4
Denadai et al. (2012) ²⁸	Psoriasis <i>de novo</i>	Digestiva	222	Infliximab 69,4 Adalimumab 22,5 Certolizumab 2,7 Sin especificar 5,4

TNF: factor de necrosis tumoral.

de psoriasis en individuos predispuestos⁵². Posteriormente, Seneschal et al. describieron 13 pacientes que desarrollaron distintos subtipos de psoriasis, en cuyas biopsias se detectaba aumento de la producción de la proteína MxA comparadas con las biopsias de piel sana y psoriasis no inducida. Para estos autores esto denota que el incremento de IFN α junto con un desbalance de citocinas, ambos secundarios a la inhibición del TNF α , ejercería un papel importante en el desarrollo de este tipo de reacciones, considerándolas una forma de reacción medicamentosa que diferiría de verdaderas psoriasis⁴⁸.

No obstante, en otro trabajo no hallaron diferencias entre psoriasis inducida y no-inducida en el análisis inmunohistoquímico con tinciones frente al ARNm de IFN y TNF α y el factor de crecimiento del endotelio vascular⁵³.

Algunos autores han supuesto que debe existir una predisposición genética, puesto que la mayoría de los pacientes tratados con terapia anti-TNF α debido a muy diferentes enfermedades no desarrollan psoriasis. Algún factor ambiental podría actuar también dado que la latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de la psoriasis es muy variable (de días a años)^{25,27,37}.

Debido a esta elevada variabilidad resulta difícil establecer una relación causal en algunos casos. Por ello, es importante descartar cualquier otro factor que podría desencadenar su aparición, tales como una infección, traumatismos, situaciones de estrés o nuevos fármacos⁴⁴.

Según algunos autores las reacciones psoriasiformes paradójicas son consecuencia de un efecto de clase, puesto que existen casos descritos con los 3 fármacos anti-TNF α clásicos (infliximab, etanercept y adalimumab), proporcionalmente a su prevalencia de uso³⁷. Más recientemente se ha descrito este fenómeno en pacientes que recibían tratamiento con certolizumab, un anti-TNF α de más reciente utilización. En relación con este fármaco hemos hallado en la literatura 6 casos en una revisión de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, además de otro caso en nuestra experiencia clínica²⁷. La recaída tras la administración de fármacos anti-TNF α distintos apoya la teoría del efecto de clase^{25,27,33,36,37,55}.

No obstante, en la literatura médica se han publicado casos de inicio o empeoramiento de una psoriasis durante el tratamiento con otros fármacos anti-psoriásicos distintos a los anti-TNF α como efalizumab, ciclosporina, suspensión de glucocorticoides, antralina o fototerapia⁵⁵. Otros tratamientos biológicos se han visto implicados, como el abatacept en un paciente que tuvo un brote de psoriasis *guttata* durante el tratamiento con etanercept y 2 años más tarde un nuevo brote con la misma morfología mientras recibía tratamiento con abatacept⁷⁰. Esto supone para Rallis et al. una brecha en el conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis y del mecanismo exacto por el que actúan algunos de estos fármacos⁴⁴.

Psoriasis de novo

La gran mayoría de los casos publicados corresponden a este subtipo, especialmente pacientes con enfermedades reumatológicas que desarrollaron una psoriasis *de novo*. Basados en los estudios publicados se describe que la prevalencia de psoriasis durante la terapia anti-TNF α supone

entre un 0,6 a 5,3%, dependiendo de las variaciones de las distintas poblaciones estudiadas y tratadas^{27,54}. En una reciente publicación de casos de psoriasis inducida durante el tratamiento con agentes anti-TNF α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal describen una prevalencia del 1,62%³³.

Los datos proporcionados por las series de mayor tamaño publicadas y de las revisiones de la literatura no son del todo homogéneos. Ello, unido a que no todos los casos existentes habrán sido publicados, puede conducir a unas conclusiones parcialmente sesgadas. En una revisión reciente, en la que se describen 207 casos, se excluyen aquellos pacientes con algún factor desencadenante conocido. De ellos el 85% eran pacientes que habían experimentado la aparición de un brote de psoriasis *de novo*²⁵.

Existe un predominio femenino (2 mujeres:1 hombre), a expensas de los casos con artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal^{25,37}. Las series en artritis reumatoide muestran mayor variación, hasta de 5,3 mujeres:1 hombre⁵⁴. Incluyendo todos los casos la edad media de aparición es de 44,9 años (13-78 años)²⁵; sin embargo, los pacientes con enfermedad digestiva presentan una edad media menor (30 años)²⁷.

Tomando todos los casos revisados en su totalidad el fármaco más frecuentemente implicado es infliximab, lo que supone un 55,1-59%^{25,37}. En su revisión de la literatura Ko et al. identificaron 127 casos publicados hasta septiembre de 2007, señalando que el segundo fármaco más frecuente era etanercept (27,6%) y por último adalimumab (17,3%)³⁷. Sin embargo, en la serie más reciente de Collamer et al. el 22% del total de los casos estaba en tratamiento con adalimumab y el 17% con etanercept²⁵.

Cullen et al. aportaron 30 casos realizando una revisión exclusivamente de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal, en la que incluyeron 120 pacientes. Teniendo en cuenta que el uso de etanercept no está aprobado en estas enfermedades, sus resultados indicaron que el 79% recibía infliximab, el 17%, adalimumab y el 4% de los casos el nuevo fármaco, certolizumab²⁷.

Estos porcentajes serían proporcionales a la utilización de cada uno de los fármacos. Contrariamente a estos datos, en una serie de pacientes del Registro de la Sociedad Británica para los Biológicos en Reumatología en la que describieron 25 casos de psoriasis *de novo* en una cohorte de 9.826 pacientes con AR, 13 de ellos estaban en tratamiento con adalimumab. En este trabajo comparan este grupo con otro constituido por pacientes en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD) en el que ningún paciente desarrolló psoriasis tras un seguimiento de 2,81 años⁵⁴.

La latencia es altamente variable, desde días a 80 meses, con una media de 10,5 meses. En la revisión de Ko et al. los pacientes tratados con etanercept presentan una latencia menor, aunque el 42,9% se trata de casos en los que se desarrolló una exacerbación de una psoriasis previa, en lugar de una psoriasis *de novo*³⁷. No obstante, otros autores como Chen et al., que realizaron una revisión de casos acontecidos con etanercept, también apoya que la latencia con este fármaco es menor. En los 25 pacientes que incluye la media es de 3,5 meses desde el inicio del tratamiento²⁴.

Más de la mitad de los casos publicados ocurren en pacientes con enfermedad reumatológica, especialmente



Figura 2 Placas eritemato-descamativas con pústulas en su interior que se desarrollaron en las palmas de una paciente durante el tratamiento con adalimumab por una artritis reumatoide.

artritis reumatoide, que según distintas revisiones varía entre un 42,5-50,4%^{25,37}.

Se han descrito casos de cualquier tipo y localización de psoriasis: vulgar, *guttata*, invertida, pustulosa generalizada o palmoplantar (fig. 2), siendo esta última la más prevalente en las series y revisiones de mayor tamaño^{9,25,37}. Se ha descrito que adalimumab es el fármaco que con mayor frecuencia desarrolla pustulosis palmoplantar. Más de la mitad de las reacciones paradójicas descritas con este fármaco muestran este subtipo. Sin embargo, en el artículo de Ko et al. los casos en tratamiento con etanercept presentaron con más frecuencia psoriasis en placas. No obstante, este hecho probablemente no pueda ser valorable puesto que, como ya hemos comentado, casi en la mitad de los casos se trataba de exacerbaciones³⁷.

El hecho de que la incidencia de pustulosis palmoplantar en los casos de psoriasis inducida por anti-TNF α constituya el doble de la incidencia en la población general con psoriasis, podría sugerir que pueda existir un predominio del TNF α en las glándulas eccrinas en individuos predispuestos⁶⁷.

En una revisión que incluía solamente casos publicados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal los autores describieron que, en este tipo de pacientes, la afectación palmoplantar y del cuero cabelludo son las más frecuentes, suponiendo el 43 y 42% respectivamente²⁷. No obstante, en una serie reciente española que incluye 21 casos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la afectación más frecuente era en forma de psoriasis en placas en las extremidades (62%), seguida del tronco y del cuero cabelludo³³.

Entre el 36 y el 100% de los pacientes, según las series, recibían de manera concomitante otros tratamientos antipsoriásicos como el metotrexato o la azatioprina, por lo que no han demostrado ser capaces de prevenir este tipo de reacciones^{25,27,33}.

En cuanto a la modalidad terapéutica, en la revisión de Ko et al. el tratamiento tópico con corticoides es el más utilizado, en casi el 40% de los casos, sin acompañarse de otros cambios en el tratamiento. En un cuarto de estos pacientes

se describe la resolución de la psoriasis. Otro 50% utilizó tratamiento tópico junto con la retirada del agente anti-TNF α implicado. El uso de terapias anti-psoriásicas sistémicas con o sin suspensión del agente implicado fue más eficaz que los tratamientos tópicos (44% obtuvieron la resolución de las lesiones). Solamente el 15% de los individuos a los que se cambió a otro agente anti-TNF α obtuvieron una respuesta satisfactoria, mientras que el 64% de los que recibieron tratamientos con distinto mecanismo de acción la consiguieron. Por ello, estos autores consideran que lo esencial de la terapia es suspender el agente anti-TNF α . En los casos leve-moderados iniciarían tratamiento tópico o con fototerapia en monoterapia o junto con acitretina, según la respuesta, y en los casos agudos o graves ciclosporina o metotrexato podrían ser beneficiosos. En los casos en los que las lesiones cutáneas no se resolvieron no se han encontrado diferencias en cuanto a la gravedad del cuadro, el tipo o la distribución de la psoriasis³⁷.

Sin embargo, en la revisión de Cullen et al. de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aproximadamente el 50% respondieron a tratamiento tópico²⁷, al igual que en el trabajo de Collamer et al. en el que la mayoría de los pacientes respondieron al tratamiento conservador, sin retirar el fármaco asociado²⁵. En algunos casos, tanto de psoriasis *de novo* como de exacerbación, la suspensión o la disminución de la dosis del fármaco mejoró o hizo desaparecer las lesiones cutáneas en pacientes con artritis reumatoide³⁶.

La más reciente incorporación de otros fármacos con distintos mecanismos de acción como ustekinumab, un agente anti-p40, abre el abanico de posibles tratamientos para este tipo de reacciones. Autores españoles presentaron una paciente con enfermedad de Crohn que desarrolló una psoriasis con 2 fármacos anti-TNF α (infliximab y adalimumab). Ustekinumab, a una dosis de 90 mg cada 8 semanas, obtuvo la remisión de las lesiones cutáneas, manteniendo el control de la enfermedad digestiva con azatioprina y mesalazina⁴⁷. Contradictoriamente, también se ha publicado algún caso en que, a pesar de este tratamiento, la pustulosis palmoplantar no se resuelve o incluso sufre una exacerbación⁴⁶. Más recientemente Puig et al. presentaron su experiencia en otra paciente con artritis psoriásica y realizaron una revisión de casos tratados con ustekinumab. Estos autores concluyen que puede ser una buena opción terapéutica en los pacientes que desarrollen reacciones paradójicas con anti-TNF α ⁴³.

Exacerbación de una psoriasis previa

A pesar de que en nuestra práctica clínica habitual es más frecuente el desarrollo de un agravamiento de una psoriasis previa con o sin cambio de morfología, en la literatura solamente supone el 15% de los casos incluidos en una revisión de 207 pacientes. Por consiguiente, es difícil establecer las características de este tipo de reacción. En el análisis de estos pacientes, a diferencia de los casos de psoriasis *de novo*, no existe una diferencia significativa por sexos y el agente más frecuentemente implicado es etanercept (62%), seguido de los anticuerpos monoclonales, infliximab y adalimumab, en el 23 y 15% de los casos respectivamente. Son necesarios más estudios que aclaren si esta diferencia es significativa o se debe a que etanercept es el agente

más empleado en Dermatología. Estos autores defienden que los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tienden a desarrollar lesiones de un tipo diferente a su psoriasis previa, el más frecuente la psoriasis en gotas. En el 38% de estos pacientes se resolvieron las lesiones tras suspender el agente implicado y en un 53% se alcanzó una remisión total o parcial manteniéndolo y añadiendo otros tratamientos antipsoriásicos²⁵. Los datos sobre recidivas con otros fármacos anti-TNF α son poco valorables de manera conjunta debido a la heterogenicidad de los pacientes y al corto seguimiento en algunos de ellos, por lo que se mencionarán en cada subtipo.

Exacerbación de una psoriasis previa sin cambio de morfología

Mourao et al. realizaron una revisión publicada en 2010 en la que describieron 5 casos ya publicados y aportaron otros 3 en los que se describía la exacerbación de una psoriasis previa durante el tratamiento con un agente anti-TNF α . En una de las pacientes etanercept perdió eficacia tras 41 meses y posteriormente la enfermedad cutánea empeoró durante el uso de adalimumab e infliximab. El período de latencia de este agravamiento es muy variable, habiéndose descrito desde 2 semanas hasta 32 meses tras el inicio de la exposición. No existían factores desencadenantes claros⁵⁵.

Se ha descrito también la posibilidad de reaparición de las lesiones cutáneas en pacientes con una psoriasis latente durante el tratamiento con terapia anti-TNF α para el control de la artritis reumatoide. Kary et al. aportaron 3 casos, 2 presentaron un brote de psoriasis pustulosa y otro de psoriasis en placas. Para estos autores la mejoría tras la suspensión o disminución de la dosis del fármaco implicado refuerza la relación con el fármaco³⁶.

En algunos casos con artritis psoriásica las lesiones cutáneas empeoraron, mientras que la artritis respondía de manera adecuada al tratamiento⁵⁵.

Cambio de morfología de una psoriasis previa

Los datos de la literatura en relación con la exacerbación en forma de un cambio de morfología de la psoriasis durante el tratamiento con agentes biológicos son muy escasos. Nuestra experiencia clínica sugiere que este tipo de reacción ocurre con más frecuencia de lo que se ha publicado hasta el momento. En 2007 nuestro servicio describió 8 casos de aparición o agravamiento de la psoriasis. Seis de ellos desarrollaron una psoriasis *guttata* desde 15 días a 18 meses tras el inicio del tratamiento con etanercept para una psoriasis en placas grave. Ninguno de ellos presentó otro factor desencadenante. La retirada del agente biológico y su sustitución por ciclosporina fueron necesarias para controlar la psoriasis en uno de ellos, debido a la falta de mejoría con corticoides tópicos³¹. Este tipo de reacciones paradójicas se caracteriza por la aparición súbita de pequeñas lesiones en gotas de forma predominante en áreas no previamente afectadas por la psoriasis, mientras que las placas originales se mantienen en remisión (fig. 3). No conviene confundir estos brotes con un «rebrote» o agravamiento de la psoriasis de diferente origen, no inducido por el agente biológico, en el cual las nuevas lesiones son similares y aparecen en el seno de las placas previas. Tampoco deben confundirse con un «rebrote» de la psoriasis que generalmente se define como

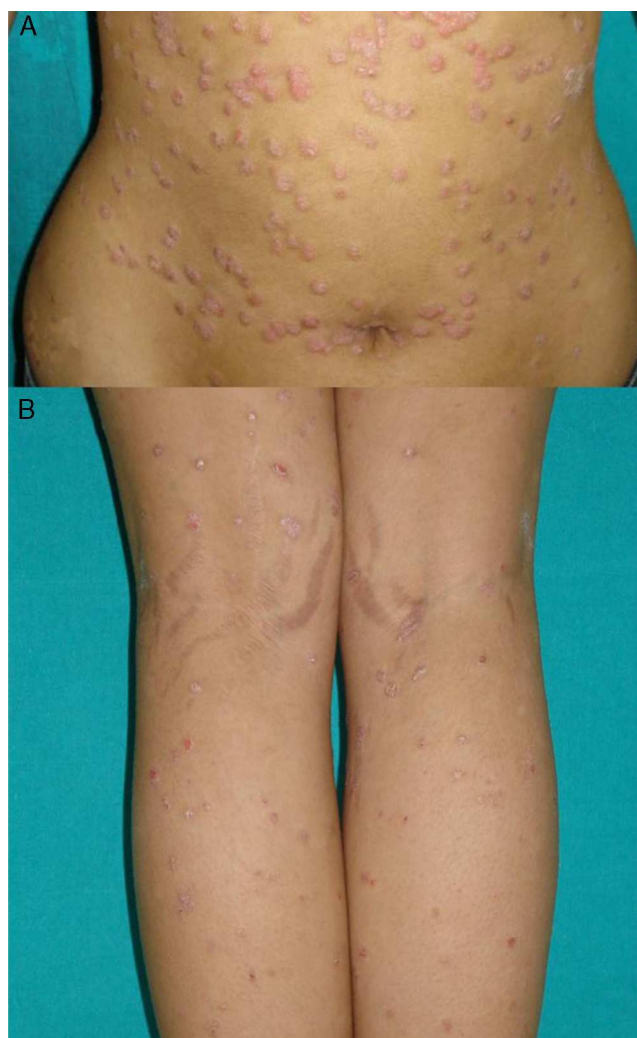


Figura 3 Paciente con psoriasis en placas previa, que presenta de manera eruptiva un brote de pequeñas placas eritemato-descamativas en forma de gotas en abdomen (A) y región posterior de miembros inferiores (B).

el empeoramiento de la psoriasis en más de un 125% de la situación basal o un cambio de morfología inducido por el biológico, pero una vez suspendido el mismo. Los cambios de morfología a los que nos referimos en este apartado tienen lugar sin la suspensión del fármaco.

Mössner et al. publicaron una serie de 5 pacientes (3 varones y 2 mujeres) que desarrollaron pustulosis palmoplantar durante o después del tratamiento con infliximab para una psoriasis en placas. En uno de los casos las lesiones se acompañaban de lesiones pustulosas de manera generalizada. En 3 de los casos las lesiones en placas empeoraron concomitantemente. Ninguno de ellos había presentado previamente psoriasis pustulosa generalizada o palmoplantar. El período de latencia varió de 3 a 40 semanas. En cuanto a los factores de riesgo uno de los pacientes sufrió una infección previa, y en otro de los casos se había suspendido de manera súbita el infliximab. Solamente en uno de los 5 casos el control de las lesiones se obtuvo mediante la adición de corticoides tópicos sin la retirada de infliximab³⁹.

Tabla 3 Abordaje inicial de los pacientes con psoriasis *de novo* durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral

Antecedentes personales	Antecedentes de la enfermedad basal	Psoriasis	Pruebas complementarias
Enfermedades médico-quirúrgicas Medicación habitual	Evolución Tratamientos previos	Tiempo de evolución Formas clínicas Antecedentes personales/familiares Descartar factores desencadenantes	Analítica básica Biopsia cutánea confirmatoria

Tabla 4 Abordaje inicial de los pacientes con empeoramiento de una psoriasis previa durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral

Antecedentes personales	Psoriasis basal	Brote psoriasis durante tratamiento anti-TNF	Pruebas complementarias
Enfermedades médico-quirúrgicas Medicación habitual	Evolución Formas clínicas Tratamientos previos	Tiempo de evolución Formas clínicas Descartar desencadenantes	Analítica básica, ASLO y exudado faríngeo Biopsia cutánea confirmatoria

TNF: factor de necrosis tumoral.

Autores españoles han comunicado un caso con psoriasis en placas en tratamiento con etanercept que sufrió un brote de psoriasis pustulosa a las 24 h después de la realización de la prueba de la tuberculina, lo que podía haber actuado como desencadenante⁷³.

En ocasiones se ha descrito, y hemos experimentado también en nuestra práctica clínica, el desarrollo de una forma eritrodérmica de psoriasis tras el inicio del fármaco, con un periodo de latencia menor que en otros tipos de reacciones psoriasiformes. Santos-Juanes et al. publicaron los casos de 2 pacientes con psoriasis en placas que habían realizado previamente múltiples terapias antipsoriásicas con respuesta subóptima, que desarrollaron una eritrodermia durante el uso de etanercept, manteniéndose estables posteriormente durante el tratamiento con infliximab y adalimumab. Sin embargo, ambos obtuvieron una mejoría de más del 80% del PASI tras 4 semanas de tratamiento con ustekinumab⁵⁷.

Características histopatológicas

En la literatura solo disponen de confirmación histológica el 39,4% de los 127 casos revisados por Ko et al.³⁷. Algunos autores sugieren que estas reacciones presentan una histología compatible con psoriasis o pustulosis palmoplantar, indistinguible de los casos sin relación con terapia anti-TNF α ³⁶.

Sin embargo, en el artículo de Seneschal et al., tras realizar una descripción exhaustiva de las biopsias de sus pacientes con reacciones psoriasiformes durante la terapia anti-TNF α , encontraron algunas diferencias. En 11 de sus 13 casos se había realizado una biopsia cutánea. Clínicamente presentaron lesiones típicas de psoriasis en pequeñas placas junto con pustulosis o queratodermia palmoplantar en 3 de ellos. En 5 se observó un patrón psoriasiforme con paraqueratosis, hiperqueratosis y acantosis. Tres de estos 5 casos presentaban, además, un infiltrado liquenoide. Otras 3 biopsias mostraban también un patrón liquenoide focal. Queratinocitos necróticos se observaban en 3 pacientes.

Siete de las muestras mostraron espongiosis con edema epidérmico y en otro de los casos una pústula unilocular subcórnea⁴⁸.

Recientemente Laga et al. evaluaron el espectro histológico de pacientes con reacciones psoriasiformes asociadas con terapia anti-TNF α en 16 biopsias de 9 pacientes. Describieron diferentes patrones histológicos, incluyendo dermatitis de tipo liquen plano, foliculitis pustulosa estéril o un patrón similar a la psoriasis. Concluyeron que la correlación clínica es crucial para hacer el diagnóstico en este tipo de reacción⁶⁸. En nuestra opinión, aquellas reacciones que clínica o histológicamente no se corresponden con psoriasis o pustulosis palmo-plantar no deberían incluirse en el grupo de reacciones psoriasiformes inducidas o asociadas a fármacos anti-TNF α .

A favor de esta opinión otros autores defienden que los hallazgos histológicos de las reacciones psoriasiformes son idénticas o muy similares a la psoriasis previa a la terapia anti-TNF α y distintas de reacciones medicamentosas pustulosas, incluyendo hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, infiltrados linfocíticos epidérmicos, capilares dilatados y pustulosis intraepidérmica⁵³.

Manejo práctico inicial

Ante cualquier paciente que desarrolle una reacción psoriasiforme paradójica durante el tratamiento con algún agente anti-TNF α se deberán seguir los siguientes pasos (tablas 3 y 4):

- Anamnesis detallada que incluya:
 - Características sociodemográficas.
 - Historia personal y familiar de psoriasis.
 - Antecedentes personales médicos y quirúrgicos, así como tratamientos habituales, con especial hincapié en la duración de los mismos.

Tabla 5 Tratamiento general ante una reacción psoriasiforme paradójica**Secuencia de tratamientos**

1. *Añadir tratamiento tópico (corticoides de alta potencia, análogos de la vitamina D o combinaciones de ambos)*
2. *Sustituir el fármaco implicado (preferiblemente por otro con distinto mecanismo de acción)*
3. *Terapia combinada con otro tratamiento sistémico:*
En casos leve-moderados: fototerapia y/o acitretina
En casos graves: ciclosporina o metotrexato

- En relación con la enfermedad basal que precisa la terapia biológica se deberán recoger los datos sobre el tiempo de evolución y terapias concomitantes o previas.
- A propósito del tratamiento biológico actual se deben tomar los datos de duración y la dosis en el momento de la aparición de la reacción.
- En relación con el brote de las lesiones de psoriasis es necesaria su evolución, tipo o tipos de lesiones y la existencia o no de erupciones similares previamente.
- A través de una historia pormenorizada se deben descartar posibles factores desencadenantes como una infección, situaciones de estrés o ingesta de nuevos fármacos.

El manejo de estos pacientes no ha sido bien establecido. Basándonos en nuestra experiencia y en las revisiones publicadas se recomienda:

- Análisis de sangre con hemograma, perfil hepático y renal, título de anti-estreptolisina-O y exudado faríngeo en el inicio del brote.
- Excepto en casos clínicamente característicos una o varias biopsias de las lesiones cutáneas. Es conveniente para la confirmación diagnóstica ya que, como algunos autores han puesto de manifiesto, no todas las reacciones calificadas como psoriasiformes son verdaderas psoriasis.

En la [tabla 5](#) se resume el tratamiento de las reacciones psoriasiformes paradójicas en general. No obstante, en función de nuestra experiencia y de la revisión de la literatura merece la pena especificar el tratamiento de cada uno de los subtipos:

- En pacientes con psoriasis *de novo* durante el tratamiento con fármacos bloqueadores del TNF α se recomienda el uso inicial de terapia tópica con corticoides de elevada potencia, análogos de la vitamina D o combinaciones de ambos. Si no se consigue controlar la situación se pueden dar 2 circunstancias. Si es necesario mantener el fármaco anti-TNF α responsable de inducir la psoriasis porque controla adecuadamente su enfermedad no dermatológica de base sin efectos adversos serios se puede aceptar el control parcial de las lesiones cutáneas con tópicos, o añadir otra terapia (fototerapia o terapia sistémica). Si no es imprescindible mantener el agente anti-TNF α lo mejor es sustituir el fármaco implicado. Debido al posible efecto de clase en los fármacos anti-TNF α recomendamos que

la nueva terapia actúe mediante una vía distinta al bloqueo del TNF α para evitar empeoramiento o rebrotes de la enfermedad cutánea.

- En los casos de eritrodermia psoriásica el primer paso debería ser en todos los pacientes la sustitución del fármaco por otro con rápida respuesta, como ciclosporina o ustekinumab para mejoría del cuadro.
- En pacientes con un cambio de morfología de la psoriasis, como en la mayoría de los casos no es grave, la opción inicial más utilizada es mantener el mismo fármaco con la misma dosis y prescribir un tratamiento tópico. Si esto no fuera suficiente para controlar el brote recomendamos la sustitución del primer agente por otro fármaco, preferiblemente con un mecanismo de acción diferente, al igual que en los casos de psoriasis *de novo*. La opción de añadir otro fármaco sistémico, aunque es posible, en nuestra experiencia clínica es menos eficaz. Consigue retrasar la sustitución, que en la gran mayoría de los pacientes será necesaria finalmente. No obstante, modalidades terapéuticas como la fototerapia en monoterapia o en combinación con acitretina en los casos leve-moderados, o fármacos como la ciclosporina o el metotrexato en casos más graves han demostrado ser útiles en algunos pacientes, como se ha mencionado previamente en el texto.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El Dr. E. Daudén realiza o ha realizado las actividades siguientes: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos y honorarios por impartir ponencias con las compañías farmacéuticas siguientes: Abbott, Astellas, Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc, Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel, Wyeth Pharmaceuticals, 3M y Celgene.

La Dra. R. Navarro declara que no tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
2. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: The role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.

3. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al., Working Group on Psoriasis-associated comorbidities. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:1–64.
4. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;103:1–64.
5. Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: An update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech.* 2012;5:423–33.
6. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1136–45.
7. Ribera M, Leal L, Luelmo J. Etanercept and infections. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:70–6.
8. Rongioletti F, Burlando M, Parodi A. Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:35–7.
9. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: First 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1–14.
10. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: A clinical review. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:486–504.
11. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: Short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:245–56.
12. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106–15.
13. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:598–606.
14. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, Jahreis A, et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:9–17.
15. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165:1109–17.
16. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012;166:179–88.
17. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366:1367–74.
18. 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.
19. Bhutani T, Koo J. Paradoxical worsening of psoriasis when switching from etanercept to adalimumab: A case series. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:75–8.
20. Boms S, Sehr T, Jappe U, Enk A. First manifestation of psoriasis vulgaris in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome during treatment with etanercept. *Hautarzt.* 2008;59:653–5.
21. Bruzzese V. Diffused suberitrodermic psoriasis induced by infliximab. *Reumatismo.* 2007;59:328–31.
22. Bruzzese V, Pepe J. Efficacy of cyclosporine in the treatment of a case of infliximab-induced erythrodermic psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:235–8.
23. Cavailles A, Ingen-Housz-Oro S, Djennane S, Rfaaa M, Fiszenson-Albala F, Weber N, et al. Occurrence of psoriasis in a patient presenting Shulman fasciitis treated with infliximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:363–7.
24. Chen LA, Su LH, Chang YJ, Hsu YL, Tsai TH. New-onset psoriasis associated with etanercept therapy. *J Dermatol.* 2010;37:378–80.
25. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:233–40.
26. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: A literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum.* 2008;59:996–1001.
27. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1318–27.
28. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF-alpha therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:517–24.
29. Fernandes IC, Torres T, Sanches M, Velho G, Lago P, Selores M. Psoriasis induced by infliximab. *Acta Med Port.* 2011;24:709–12.
30. Fouache D, Goeb 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 (Oxford).* 2009;48:761–4.
31. Goiriz R, Dauden E, Perez-Gala S, Guhl G, Garcia-Diez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:176–9.
32. Grinblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasiform lesions during anti-TNF therapy: A review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:251–5.
33. Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL, Chaparro M, Marin-Jimenez I, Garcia-Castellanos R, et al. Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: A report of 21 cases. *J Crohns Colitis.* 2012;6:518–23.
34. Iborra M, Beltran B, Bastida G, Aguas M, Nos P. Infliximab and adalimumab-induced psoriasis in Crohn's disease: A paradoxical side effect. *J Crohns Colitis.* 2011;5:157–61.
35. Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: Is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:700–6.
36. 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 alpha antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:405–7.
37. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:100–8.
38. Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22:841–4.

39. Mossner R, Thaci D, Mohr J, Patzold S, Bertsch HP, Kruger U, et al. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: Report on five cases. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:101–5.
40. Park BC, Lim HJ, Kim BS, Lee WJ, Kim Do W, Lee SJ. Repeated paradoxical aggravation of preexisting psoriasis during infliximab treatment for Crohn's disease. *Ann Dermatol.* 2009;21:60–2.
41. Passarini B, Infusino SD, Barbieri E, Varotti E, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel diseases: eight cases of psoriasis induced by anti-tumor-necrosis-factor antibody therapy. *Dermatology.* 2007;215:295–300.
42. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2012.
43. Puig L, Morales-Munera CE, Lopez-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: Case report and review. *Dermatology.* 2012;225:14–7.
44. Rallis E, Korftis C, Stavropoulou E, Papaconstantis M. Onset of palmoplantar pustular psoriasis while on adalimumab for psoriatic arthritis: A «class effect» of TNF-alpha antagonists or simply an anti-psoriatic treatment adverse reaction? *J Dermatol Treat.* 2010;21:3–5.
45. Richetta A, Mattozzi C, Carlomagno V, Maiani E, Carboni V, Giancristoforo S, et al. A case of infliximab-induced psoriasis. *Dermatol Online J.* 2008;14:9.
46. Safa G, Martin A, Darrieux L. Exacerbation of infliximab-induced palmoplantar psoriasis under ustekinumab therapy in a patient with ankylosing spondylitis. *J Clin Rheumatol.* 2011;17:385–6.
47. Sanso Sureda A, Rocamora Duran V, Sapina Camaro A, Royo Escosa V, Bosque Lopez MJ. Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF-alpha-induced psoriasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:546–50.
48. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaefferbeke T, Taieb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol.* 2009;161:1081–8.
49. Sfrikakis 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.
50. Steinwurz F, Denadai R, Saad-Hossne R, Queiroz ML, Teixeira FV, Romiti R. Infliximab-induced psoriasis during therapy for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:610–6.
51. Viguier M, Richette P, Bachelez H, Wendling D, Aubin F. Paradoxical adverse effects of anti-TNF-alpha treatment: Onset or exacerbation of cutaneous disorders. *Expert Rev Clin Immunol.* 2009;5:421–31.
52. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223–31.
53. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, Espinoza LR. Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis: A cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol.* 2008;14:353–6.
54. 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.
55. Mourao AF, Rustin M, Isenberg D. Exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: Description of 3 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:408–10.
56. Santos-Juanes J, Galache C. Psoriasiform skin reactions during treatment with etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:106–10.
57. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Mas-Vidal A, Galache Osuna C. Ustekinumab induces rapid clearing of erythrodermic psoriasis after failure of antitumour necrosis factor therapies. *Br J Dermatol.* 2010;162:1144–6.
58. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Review article: Anti TNF-alpha induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921–7.
59. Sari I, Akar S, Birlilik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumour necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol.* 2006;33:1411–4.
60. English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:40–2.
61. Wendling D, Balblanc JC, Briancon D, Brousse A, Lohse A, Deprez P, et al. Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNFalpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine.* 2008;75:315–8.
62. Pirard D, Arco D, Debrouckere V, Heenen M. Anti-tumour necrosis factor alpha-induced psoriasiform eruptions: Three further cases and current overview. *Dermatology.* 2006;213:182–6.
63. Lebas D, Staumont-Salle D, Solau-Gervais E, Flipo RM, Delaporte E. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases. *Ann Dermatol Venerol.* 2007;134:337–42.
64. Severs GA, Lawlor TH, Purcell SM, Adler DJ, Thompson R. Cutaneous adverse reaction to infliximab: Report of psoriasis developing in 3 patients. *Cutis.* 2007;80:231–7.
65. Costa-Romero M, Coto-Segura P, Suarez-Saavedra S, Ramos-Polo E, Santos-Juanes J. Guttate psoriasis induced by infliximab in a child with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1462–3.
66. Alghamdi KM, Khurram H, Rikabi A. Worsening of vitiligo and onset of new psoriasiform dermatitis following treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg.* 2011;15:280–4.
67. Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: Possible linkage to the expression of tumour necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol.* 2005;153:1243–4.
68. Laga AC, Vleugels RA, Qureshi AA, Velazquez EF. Histopathologic spectrum of psoriasiform skin reactions associated with tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy. A study of 16 biopsies. *Am J Dermatopathol.* 2010;32:568–73.
69. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol.* 2007;156:486–91.
70. Brigant F, Clavel G, Chatelain D, Lok C, Chaby G. Letter: A case of generalized guttate psoriasis induced by etanercept with relapse after abatacept. *Dermatol Online J.* 2011;17:11.
71. Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. Letter: Pathogenesis of tumour necrosis factor-alpha antagonists-induced psoriasiform lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:77–8.
72. Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: Should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol.* 2012;49:172–6.
73. Guinovart RM, Ferrándiz C, Bielsa I, Carrascosa JM. Episode of pustular psoriasis after a tuberculin test in a patient with plaque psoriasis on treatment with etanercept. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:828–30.