

caso clínico

Desarrollo de psoriasis durante el tratamiento con Abatacept en artritis reumatoidea

J.A. Riera, J.L. Musuruana, C.A. Costa, J.A. Cavallasca

Sección Reumatología y Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital JB Iturraspe. Santa Fe. Argentina.

RESUMEN

Palabras clave:
psoriasis, Abatacept, artritis.

Abatacept es el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) que actúa inhibiendo la co-estimulación de linfocitos T.

Si bien se ha reportado su eficacia en psoriasis y artritis psoriásica, existen casos de psoriasis inducida por el fármaco como así también reactivación de las lesiones en pacientes previamente enfermos.

Una mujer con antecedentes de AR en tratamiento con Abatacept endovenoso presentó máculas eritemato-escamosas y pruriginosas en toda la superficie corporal, clínica e histológicamente compatibles con psoriasis. La suspensión del tratamiento con Abatacept, ocasionó la desaparición de las lesiones cutáneas.

Más de 4 años después se encuentra en tratamiento con Rituximab sin haber vuelto a presentar compromiso cutáneo.

ABSTRACT

Key words:
psoriasis, Abatacept, arthritis.

Abatacept is the first biological agent approved for the treatment of Rheumatoid Arthritis (RA) that acts blocking interaction of T lymphocytes.

Although its efficacy in psoriasis and psoriatic arthritis has been reported, there are reports of drug induced psoriasis as well as reactivation of cutaneous lesions.

A woman with a history of RA under treatment with Abatacept IV presented erythematous-scaly and pruritic macules on the entire body surface, clinically and histologically compatible with psoriasis. The suspension of treatment with Abatacept caused the disappearance of the cutaneous lesions.

More than 4 years later he is in treatment with Rituximab without presenting cutaneous lesions.

Correspondencia

E-mail: jcavallasca@yahoo.com.ar

Introducción

Abatacept es el primer agente biológico aprobado por la FDA en 2005 para el tratamiento de la Artritis Reumatoidea (AR) que actúa inhibiendo la co-estimulación de linfocitos T¹.

Está aprobado por FDA para el tratamiento de artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil y recientemente se ha aprobado para artritis psoriásica. Los efectos adversos cutáneos reportados con su uso incluyen vasculitis, panarteritis nodosa cutánea localizada en el sitio de infusión, pioderma gangrenoso, eritema elevatum diutinum y Síndrome de Sweet².

No obstante, se han reportado casos de psoriasis inducida por el fármaco, así como también reactivación de las lesiones en pacientes previamente enfermos³.

Reportamos una paciente con AR que desarrolló psoriasis durante el tratamiento con Abatacept.

Caso clínico

En agosto de 2007 una mujer de 51 años de edad con antecedente de AR seropositiva (Factor reumatoideo 1638 U/ml (VN \leq 20), anti-CCP \geq 500 U/ml (VN \leq 20 U/ml), erosiva y nodular de 4 años de evolución consultó por primera vez en nuestra sección por brote poliarticular con rigidez matinal mayor a 2 horas. En ese momento se encontraba medicada solo con Diclofenac, por lo que comenzó tratamiento con Metotrexato (MTX) 15 mg/semana, Ácido fólico 5 mg/semana, Hidroxicloroquina (HCQ) 400 mg/día y Prednisona 7,5 mg/día.

Ocho meses después, por continuar con actividad (DAS28: 6,82) inició tratamiento con Infliximab 300 mg/8 semanas IV, respondiendo favorablemente.

En julio de 2010 presentó reactivación (DAS28: 6,20) por lo que se suspendió Infliximab, se agregó Leflunomide 20 mg/día, y comenzó tratamiento con Abatacept 750 mg/mes IV con muy buena respuesta (diciembre 2010 DAS28: 2,85).

En enero de 2013, consultó por presentar máculas eritemato-escamosas y pruriginosas en toda la superficie corporal tipo psoriasis guttata (Figura 1a).

La biopsia cutánea mostró epidermis con acantosis, papilomatosis, elongación regular de redes de cresta e hiperqueratosis. En dermis papilar y reticular superficial se observó un infiltrado inflamatorio moderado mixto con exocitosis a nivel de la epidermis compatible con psoriasis



Figura 1a. Lesiones de psoriasis guttata en pierna. Múltiples pápulas eritematosas con escamas.

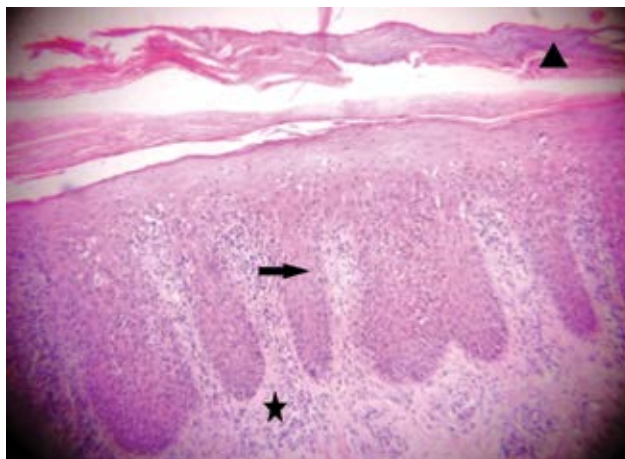


Figura 1b. Biopsia de lesión de pierna (HE) acantosis de la epidermis con elongación regular de las crestas (flecha), infiltrado inflamatorio en la dermis superficial (estrella), hiperqueratosis con paraqueratosis (cabeza de flecha).

en fase activa (Figura 1b), por lo que se suspendió Abatacept, con desaparición de las lesiones.

En septiembre de 2013, debido a un nuevo brote articular (DAS28: 5,76) se agregó a MTX y Leflunomide, Rituximab 1 g/14 días con buena evolución.

En la actualidad, más de 4 años después, la paciente continúa tratamiento con RTX, encontrándose asintomática y sin recurrencia de las lesiones cutáneas.

Discusión

Abatacept es una proteína de fusión totalmente humanizada que actúa selectivamente bloqueando la activación de la célula T mediante la interrupción de la señal co-estimuladora, inhibiendo la activación de la célula T, y por ende la producción de citoquinas dependientes de esta¹.

Por otra parte, la psoriasis es una enfermedad cutánea crónica inflamatoria caracterizada por hiperproliferación epidérmica, mediada por citoquinas proinflamatorias dependientes de linfocitos T, tales como IL-17, TNF alfa e IL-23⁴.

En un análisis de seguridad que incluyó 5 ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados doble ciego placebo-controlados publicado por Sibilia y Westhovens, que incluyó 2688 pacientes tratados con Abatacept representando un seguimiento de 4764 pacientes/año de exposición, se reportó la aparición de psoriasis en 9 pacientes (0,5%). Cuatro de los casos fueron de novo mientras que en los restantes casos fueron reactivaciones de pacientes con psoriasis previa. El tratamiento tópico fue suficiente en la mayoría de los casos para controlar las manifestaciones cutáneas, siendo infrecuente la utilización de corticoides sistémicos⁵.

Si bien se desconoce el mecanismo exacto por el cual Abatacept puede inducir psoriasis, se postula que se debería a un desequilibrio en la relación entre las células Th17/Th 1⁶.

Las células Th17 juegan un rol central en el desarrollo de las patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoidea, y se caracterizan por la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-17 (la cual está íntimamente relacionada con la patogenia de la psoriasis), IL-22, IL-16 y factor de necrosis tumoral alfa. Bouguermouh

Tabla 1. Casos reportados de pacientes con Artritis Reumatoidea que desarrollaron psoriasis durante el tratamiento con Abatacept. (adaptado de Ueda-Hayakawa⁷)

Edad Género	Tiempo de exposición a Abatacept (meses)	Régimen de dosis de Abatacept	Biopsia	Tipo de psoriasis	Evolución de la psoriasis
51 F	4	EV, mensual	+	En placa	Desaparición por completo de las lesiones al retirar el Abatacept, recurriendo con la re-administración.
52 F	3	750 mg EV semanas 0, 2, 4, 8, 12	-	En placa	Remisión completa al retirar el Abatacept.
59 F	32	750 mg mensual	+	En placa	Mejoría gradual de las lesiones en pocas semanas al reducir la dosis de Abatacept a <500 mg/día.
58 F	2	750 mg EV cada 2-4 semanas	+	Guttata	Remisión completa a las 6 semanas al retirar el Abatacept y administrar MTX y esteroides tópicos.
63 F	2	No especificado	+	Pustular	Resistente al tratamiento tópico, pese a lo cual se mantuvo Abatacept.
63 F	9	No especificado	-	En placa	Continuó con Abatacept
60 M	10	No especificado	-	Pustular	Continuó con Abatacept
62 M	14	No especificado	+	En placa	Continuó con Abatacept
56 M	8	No especificado	-	En placa	Continuó con Abatacept. Remisión completa con tratamiento tópico.
65 M	8	No especificado	+	En placa	Mejoría gradual al retirar Abatacept, reincidiendo con la re-administración.
76 F	6	125 mg SC, semanal	+	En placa	Desaparición completa de las lesiones luego de un mes de suspendido el Abatacept a causa de convulsiones.
51 F (Nuestra Paciente)	36	750 mg EV, mensual	+	Guttata	Remisión de las lesiones al suspender Abatacept.

y cols. demostraron que la coestimulación de células CD28/B7 disminuye la proliferación de células productoras de IL-17. Observaron así mismo que la utilización de CTLA4-Ig (Abatacept), el cual bloquea la interacción CD28/B7, favorece la diferenciación de células Th17 ocasionando mayor producción de IL-17 e IL-22, lo que podría explicar el desarrollo paradójico de psoriasis en pacientes tratados con esta droga⁷.

Ueda-Hayakawa y cols. analizaron los casos reportados de pacientes con AR y lesiones psoriásicas en piel durante la terapia con Abatacept similares a nuestra paciente. (Tabla 1). Se reportaron 11 pacientes, la mayoría fueron mujeres, con edad promedio de 60 años y aparición de la patología cutánea durante el primer año de exposición a la droga, siendo la forma en placa el patrón cutáneo predominante, en la mayoría de los casos las lesiones cutáneas desaparecieron al retirar el Abatacept⁸. En nuestra paciente, las lesiones cutáneas se presentaron luego de 3 años de iniciado el tratamiento y fueron del tipo psoriasis guttata, desapareciendo al retirar la medicación.

En conclusión, si bien el desarrollo de lesiones psoriasiformes se observó solo en el 0,5% de los pacientes tratados con Abatacept, la aparición de nuevas lesiones cutáneas o la reagudización de lesiones preexistentes deberían alertar al médico tratante acerca de la posibilidad de esta infrecuente complicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mola EM, Balsa A, Martínez V, Martínez Taboada V, et al. El uso de abatacept en artritis reumatoide: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Reumatol Clin.* 2013;9:5-17.
2. Holt MH, Liu V, Fairley J. Medium-vessel vasculitis presenting as multiple leg ulcers after treatment with abatacept. *JAAD Case Rep.* 2018;4:811-813.
3. Ursini F, Naty S, Russo E, et al. Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4(Suppl 1):S29-32.
4. Tanita K, Fujimura T, Kakizaki A, et al. Psoriasiform Drug Eruption Caused by Abatacept: Immunohistochemical Investigation of STAT Signaling. *Case Rep Dermatol* 2015; 7:166-170.
5. Sibilia J, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(5 Suppl 46):S46-56.
6. Silverman D, Oliver A. Abatacept-induced Psoriasis. *Cutis.* 2011;88:117-8.
7. Bouguermouh S, Fortin G, Baba N, Rubio M, Sarfati M. CD28 co-stimulation down regulates Th17 development. *PLoS One.* 2009;4(3):e5087.
8. Ueda-Hayakawa I, Nguyen Thi Hong C, Ueki Y, et al. Psoriatic skin lesions induced by abatacept: Case report and review of the published work. *J Dermatol.* 2017;44:845-846.