



Carta al Editor

Pustulosis palmoplantar inducida por certolizumab pegol: presentación de un caso y revisión de la literatura



Certolizumab pegol-induced palmoplantar pustulosis: A case report and review of the literature

Sr. Editor:

Los fármacos biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) son ampliamente utilizados en la actualidad en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas, habiendo demostrado ser muy eficaces y tener buen perfil de seguridad¹, pero también se asocian con eventos adversos (EA) cutáneos, incluyendo la psoriasis y las lesiones psoriasiformes². Presentamos un paciente diagnosticado de AR que desarrolló pustulosis palmoplantar (PPP) durante el tratamiento con certolizumab pegol (CZP) y revisamos los casos publicados de psoriasis inducida por este fármaco.

Un varón de 57 años con antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial fue diagnosticado a los 50 años de AR en función de su poliartritis en las articulaciones pequeñas de las manos, aumento de reactantes de fase aguda y positividad para factor reumatoide y anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado. Fue tratado inicialmente con metotrexato (dosis máxima 20 mg/semana, vía subcutánea), con mejoría clínica y buena tolerancia, pero tras 5 años presentó empeoramiento progresivo de la clínica inflamatoria en manos y elevación persistente de reactantes de fase aguda (actividad de la enfermedad medida por DAS28: 5). Debido a esto se decidió añadir CZP (200 mg cada 2 semanas, vía subcutánea), lográndose buena respuesta articular y analítica dentro de los 2 primeros meses. Tras 3 meses de tratamiento anti-TNF α acudió a urgencias por presentar de forma brusca un brote de lesiones pustulosas milimétricas, confluentes e indoloras en ambas palmas y plantas (fig. 1), sin signos de infección ni lesiones en otras localizaciones. La biopsia de una lesión palmar fue compatible histopatológicamente con PPP. Se retiró CZP, pero se mantuvo metotrexato, iniciándose corticoterapia tópica con betametasona en crema, que se cambió luego a clobetasol crema con vendajes oclusivos y sesiones de láser, con desaparición completa de las lesiones tras 4 meses de suspensión del anti-TNF α . El paciente se ha mantenido en remisión tras un período de observación de 6 meses, continuando solo con metotrexato 25 mg/semana vía subcutánea, sin necesidad de reiniciar el tratamiento biológico.

La aparición *de novo* o empeoramiento de la psoriasis preexistente es un EA asociado con todos los fármacos anti-TNF α , que puede ocurrir en cualquier momento (desde días hasta años tras del inicio del tratamiento), sin predilección respecto a sexo y edad^{2,3}. Se ha descrito en casi todas las enfermedades tratadas con anti-TNF α , aunque hasta un 75% de casos corresponden a enfermedad



Figura 1. Apariencia de las lesiones pustulosas, localizadas predominantemente en las eminencias tenares de ambas palmas (A) y en la zona medial de las plantas del pie derecho (B) y del izquierdo (C), que muestran tendencia a confluir y dejan amplias zonas de descamación y eritema en las manos.

Tabla 1

Características de los pacientes con psoriasis inducida por certolizumab

Estudio	Edad (años)	Sexo	Enfermedad de base	AP/AF de psoriasis	Tratamientos previos	Esquema de tratamiento con CZP	Tipo de psoriasis	Tiempo hasta aparición de psoriasis inducida	Evolución
Shelling et al. ⁴	78	H	AR	No/no	MTX, ETN	400 mg cada 2 semanas, sc	PPP	10 semanas con ETN 6 semanas con CZP	Mejoría tras suspensión de CZP y tratamiento con corticoides tópicos de alta potencia
Koizumi et al. ⁵	71	M	AR	No/no	MTX, IFX	200 mg cada 4 semanas, sc	PPP → PPG	122 días hasta el desarrollo de PPP 157 días hasta el desarrollo de PPG	Sin respuesta tras suspensión de CZP y tratamiento con corticoides tópicos Mejoría rápida de las lesiones (una semana) con etetrinato oral (20 mg/día), pero sin desaparecer completamente
Eickstaedt et al. ⁶	14	H	EC	No/no	IFX	ND	PsoP	29 meses con IFX 3 meses con CZP	Remisión de primer brote tras suspensión de IFX y tratamiento tópico con triamcinolona y calcipotrieno y apósitos con ácido acético Remisión del segundo brote tras suspensión de CZP y tratamiento tópico con hidrocortisona
	17	M	EC	No/no	IFX	ND	PsoP	6 meses con IFX Tiempo no especificado con CZP	Remisión de primer brote tras suspensión de IFX y tratamiento tópico con triamcinolona e hidrocortisona Remisión del segundo brote tras suspensión de CZP y tratamiento con MTX e hidrocortisona tópica
	18	M	EC	No/no	ADA	ND	PsoP	Tiempo no especificado con ADA 6 meses con CZP (+MTX)	Remisión de primer brote tras suspensión de ADA y tratamiento tópico con hidrocortisona y betametasona Remisión con tratamiento tópico con flucinolona y calcipotrieno
Fischer et al. ⁷	38	H	EC	PsoP/no	ND	ND	PsoG	Una semana hasta el desarrollo de PsoG	Remisión tras suspensión de CZP y tratamiento tópico con triamcinolona Inició IFX y PDN oral para EC, sin recurrencias de PsoG
Mocciaro et al. ⁸	42	M	EC	No/no	MTX, IFX	400 mg cada 4 semanas, sc	PPP + PsoP	29 semanas hasta el desarrollo de PPP	Sin respuesta tras suspensión de CZP y tratamiento con corticoides tópicos Remisión completa de las lesiones con CSA (3 mg/kg/día) y acitetrina (10 mg/día) orales
Klein et al. ⁹	26	M	EC	No/no	ND	ND	PPP + PsoG	4 meses hasta el desarrollo de PPP	Mejoría inicial de lesiones postulares con suspensión de CZP y PDN oral 30 mg/día Mejoría de PsoG con MTX (25 mg/semana), que tuvo que ser cambiado a 6-MP Recurrencia de PPP que mejoró con fototerapia UVB y tratamiento tópico con betametasona y calcipotrieno
Protic et al. ¹⁰ Caso actual	ND	ND	EC	No/no	ND	ND	NE	ND	ND
	57	H	AR	No/no	MTX	200 mg cada 2 semanas, sc	PPP	3 meses hasta el desarrollo de PPP	Remisión tras suspensión de CZP y tratamiento tópico con betametasona y clobetasol y sesiones de láser

ADA: adalimumab; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; AR: artritis reumatoide; CSA: ciclosporina A; CZP: certolizumab pegol; EC: enfermedad de Crohn; ETN: etanercept; H: hombre; IFX: infliximab; M: mujer; MTX: metotrexato; ND: datos no disponibles; NE: no especificado; PPG: psoriasis pustulosa generalizada; PPP: pustulosis palmoplantar; PsoG: psoriasis *guttata*; PsoP: psoriasis en placas; sc: vía subcutánea; UVB: rayos ultravioleta B.

inflamatoria reumatológica². Un metaanálisis reciente que incluyó 216 casos de psoriasis *de novo* inducida por anti-TNF α encontró una frecuencia por fármaco: infliximab 62%, adalimumab 21,8%, etanercept 14,4%, CZP 1% y golimumab 0,5%³. Esto más que reflejar una diferencia entre ellos puede ser debido a un mayor número de pacientes-años de exposición de los primeros anti-TNF α aprobados respecto a CZP y golimumab, considerándose actualmente un efecto de clase de estos fármacos^{2,3}.

En la revisión de la literatura (PubMed) encontramos 9 casos de psoriasis inducida por CZP, 2 en AR y 7 en enfermedad de Crohn (tabla 1). Los casos ocurridos en AR correspondieron a PPP; en el primero de ellos fue un EA recurrente (primer evento tras etanercept)⁴, mientras en el segundo apareció *de novo* y progresó a psoriasis pustulosa generalizada (PPG)⁵. En ambos se retiró CZP y tras tratamiento dermatológico presentaron buena evolución clínica de las lesiones. Todos los casos ocurridos en enfermedad de Crohn fueron *de novo* (3 con CZP como primer anti-TNF α y 3 como segundo) y los tipos de psoriasis que presentaron fueron: psoriasis en placas (3)⁶, psoriasis *guttata* (1)⁷, PPP+ psoriasis en placas (1)⁸, PPP+ psoriasis *guttata* (1)⁹ y no especificada (1)¹⁰. En 5 casos se suspendió CZP, 4 tuvieron buena respuesta con corticoterapia tópica y en 2 casos se requirió adicionalmente fotoquimioterapia y acitetrina.

En la literatura los tipos de psoriasis inducida por anti-TNF α más descritos son: en placas 44,8%, PPP 36,3%, PPG 10,9% y *guttata* 8%³. La elevada frecuencia con que ocurre la PPP en pacientes tratados con anti-TNF α respecto a la población general (prevalencia 0,12%) sugiere que se trata de un EA específico de estos fármacos. Aunque no siempre es indispensable la retirada del tratamiento, las formas graves como PPP y PPG pueden responder mejor si se discontinúa el anti-TNF α ⁶.

En conclusión, CZP puede asociarse con el desarrollo de psoriasis inducida, al igual que otros fármacos anti-TNF α , independientemente de la indicación, siendo la PPP una de sus formas de presentación más frecuentes.

Bibliografía

1. Yamanaka H. TNF as a target of inflammation in rheumatoid arthritis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15:129–34.
2. 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.
3. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:334–41.
4. Shelling ML, Vitiello M, Lanuti EL, Miteva M, Romanelli P, Kerdel FA. A case of palmoplantar pustulosis induced by certolizumab pegol: New anti-TNF-alpha demonstrates the same class effect. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:40–1.
5. Koizumi H, Tokuriki A, Oyama N, Ido H, Sugiura K, Akiyama M, et al. Certolizumab pegol, a pegylated anti-TNF- α antagonist, caused *de novo*-onset palmoplantar pustulosis followed by generalized pustular psoriasis in a patient with rheumatoid arthritis. *J Dermatol*. 2017;44:723–4.
6. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand JL, Tollefson MM. Psoriasis and psoriasiform eruptions in pediatric patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Pediatr Dermatol*. 2017;34:253–60.
7. Fischer R, DaCunha M, Rajpara A. Certolizumab-induced guttate psoriasiform dermatitis. *Dermatol Online J*. 2017;23:10.
8. Mocciano F, Renna S, Orlando A, Cottone M. Severe cutaneous psoriasis after certolizumab pegol treatment: Report of a case. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2867–8.
9. Klein RQ, Spivack J, Choate KA. Psoriatic skin lesions induced by certolizumab pegol. *Arch Dermatol*. 2010;14:1055–6.
10. Protic M, Schoepfer A, Yawalkar N, Vavricka S, Seibold F. Development of psoriasis in IBD patients under TNF-antagonist therapy is associated neither with anti-TNF-antagonist antibodies nor trough levels. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:1482–8.

Lourdes Villalobos-Sánchez*, Carmen Larena-Grijalba, Adela Alía-Jiménez y Walter Alberto Sifuentes-Giraldo

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lurdesvs@hotmail.com (L. Villalobos-Sánchez).