



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Ustekinumab en paciente con enfermedad de Crohn y psoriasis inducida por anti-TNF- α

Andrés Sansó Sureda^{a,*}, Vicenç Rocamora Durán^b, Amparo Sapiña Camaró^a, Vanesa Royo Escosa^a y María José Bosque López^a

^a Servicio de Digestivo, Hospital de Manacor, Manacor, Baleares, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital de Manacor, Manacor, Baleares, España

Recibido el 31 de enero de 2011; aceptado el 20 de abril de 2011

Disponible en Internet el 12 de junio de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;
Psoriasis;
Anti-TNF- α ;
Ustekinumab

Resumen El tratamiento con fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la enfermedad de Crohn es relativamente seguro aunque se han comunicado diferentes efectos secundarios cutáneos como la aparición o exacerbación de una psoriasis secundaria al tratamiento con anti-TNF- α que, en ocasiones, puede llevar a la suspensión del tratamiento. Por ello, son necesarias nuevas alternativas terapéuticas con nuevos mecanismos de acción. Se ha publicado que ustekinumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad p40 de la interleucina 12/23, podría inducir respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn y además ha demostrado su eficacia en pacientes con psoriasis. Presentamos un caso de una paciente con enfermedad de Crohn que desarrolló psoriasis tras el tratamiento con 2 fármacos anti-TNF- α (infliximab y adalimumab) que fue posteriormente tratada con ustekinumab con resolución de las lesiones de la psoriasis y mantuvo la remisión de la enfermedad de Crohn.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Crohn's disease;
Psoriasis;
Anti-TNF- α ;
Ustekinumab

Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF- α -induced psoriasis

Abstract Treatment with anti-tumor necrosis factor (TNF)- α for Crohn's disease is relatively safe, although various cutaneous adverse effects have been reported such as the development or exacerbation of anti-TNF- α -induced psoriasis, which can sometimes lead to treatment withdrawal. Therefore, new alternative treatments with new mechanisms of action are required. Ustekinumab, a monoclonal antibody against the p40 subunit of interleukin 12/23, could induce response in patients with Crohn's disease and has demonstrated efficacy in patients with psoriasis. We present the case of a woman with Crohn's disease who developed psoriasis after treatment with two anti-TNF- α drugs (infliximab and adalimumab). The patient was subsequently treated with ustekinumab with resolution of psoriasis lesions and maintenance of remission of Crohn's disease.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asanso@hospitalmanacor.org (A. Sansó Sureda).

Introducción

El tratamiento convencional de la enfermedad de Crohn moderada-severa incluye corticoides e inmunosupresores como la azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato^{1,2}. Los pacientes que no responden a estas terapias convencionales son tratados con fármacos anti-TNF- α ^{1,2}. En la actualidad el uso de fármacos anti-TNF- α cada vez es más amplio y no sólo reducido a los no respondedores a inmunosupresores sino también en el manejo de la enfermedad perianal, en un manejo más intensivo siguiendo un tratamiento *top-down* o en pacientes intolerantes a los inmunosupresores. Aproximadamente un tercio de los pacientes no responden a la terapia anti-TNF- α . Asimismo, un tercio de los pacientes inicialmente respondedores a la terapia anti-TNF- α pierden respuesta o no toleran el tratamiento³⁻⁵.

El tratamiento con fármacos anti-TNF- α es relativamente seguro⁶ aunque se han comunicado reacciones infusionales y en el lugar de inyección y un incremento del riesgo de infecciones⁷. También se han comunicado efectos secundarios cutáneos como la aparición o exacerbación de una psoriasis secundaria al tratamiento con anti-TNF- α que en ocasiones puede llevar a la suspensión del tratamiento⁸. Por ello, son necesarias nuevas alternativas terapéuticas con nuevos mecanismos de acción, particularmente para aquellos pacientes que fallan o no toleran las terapias anti-TNF- α .

Las interleucinas 12 y 23 han sido implicadas en la fisiopatología de la enfermedad de Crohn, y un reciente estudio genético ha encontrado una asociación significativa entre la enfermedad de Crohn y un gen que codifica una subunidad del receptor de la IL-23⁹⁻¹¹. La inhibición de la vía IL 12/23 es efectiva en el tratamiento de modelos animales con colitis. Además, se ha publicado recientemente un estudio fase IIa que concluye que ustekinumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la subunidad p40 de la IL12/23, podría inducir respuesta en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa¹².

No hemos encontrados casos descritos de pacientes con enfermedad de Crohn tratados con este fármaco fuera de ensayos clínicos.

Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Crohn y psoriasis inducida por anti-TNF- α (infliximab, adalimumab) tratada con ustekinumab.

Observación clínica

Mujer de 29 años diagnosticada en el año 2001 de enfermedad de Crohn con afectación ileocolónica con presencia de fistulas enteroentéricas y curso dependiente de corticoides (Clasificación de Montreal A2 L3 B3) de 49 kg de peso que seguía tratamiento con azatioprina 100mg/día y mesalazina 3 g/día. En remisión clínica hasta octubre del año 2006, mes en el que ingresa por presentar lesiones cutáneas en cara anterior de piernas en forma de placas y nódulos eritematosos y dolorosos acompañado de diarrea de 4 deposiciones/día. En la analítica destacaba hemoglobina 12,6g/dl, leucocitos 10.999/mm³, VSG 75, proteína C reactiva 26,8mg/dl y fibrinógeno 790mg/dl. La colonoscopia mostró afectación pancolónica con eritema y úlceras



Figura 1 Colonoscopia que muestra afectación pancolónica con eritema y úlceras extensas y afectación ileal con eritema y úlceras.

extensas y afectación ileal con eritema y úlceras (fig. 1). Las biopsias fueron compatibles con enfermedad de Crohn. Se realizaron biopsias de las lesiones cutáneas y se informó de paniculitis septal con vasculitis y folliculitis crónica granulomatosa. Se añadió al tratamiento corticoides presentando una mejoría inicial con recaída al retirarlos. En diciembre de 2006, se inició tratamiento con infliximab 5 mg/kg con inducción (0,2 y 6 semanas) y continuando con mantenimiento cada 8 semanas con desaparición de las lesiones cutáneas y remisión de la sintomatología digestiva tras la segunda infusión de infliximab. En octubre de 2007 presenta lesiones eritematodescamativas en extremidades inferiores y zona anterior de tronco que se biopsian. El estudio anatopatológico mostró rasgos de psoriasis y toxicodermia. Se decidió suspender el tratamiento con infliximab con desaparición de las lesiones cutáneas y se mantuvo el tratamiento con azatioprina y mesalazina. En mayo de 2009 presenta un nuevo ingreso por brote de la enfermedad de Crohn con dolor abdominal y diarrea de 9 deposiciones/día que mejoró con tratamiento con corticoides. Al disminuir los corticoides presenta empeoramiento clínico y nueva aparición de lesiones cutáneas en forma de nódulos eritematosos y dolorosos indicativos de eritema nodoso. Ante esta situación se decide, en junio de 2009, iniciar tratamiento con adalimumab con dosis de inducción de 160 mg y a las 2 semanas con 80 mg para continuar con dosis de 40 mg cada 2 semanas con buena evolución clínica y remisión de los síntomas digestivos y de las lesiones cutáneas. En septiembre de 2009 acude por aparición de nuevas lesiones en forma de placas eritematosas descamativas en abdomen y en cara interna de muslos (fig. 2). Las biopsias realizadas muestran de nuevo hallazgos compatibles con psoriasis. Se inicia tratamiento con corticoides tópicos y fototerapia asociado al tratamiento de su enfermedad de Crohn con adalimumab, azatioprina y mesalazina. Las lesiones no respondieron al tratamiento y empeoraron con aparición de dolor en las mismas por lo que se decidió suspender el adalimumab en marzo de 2010. En



Figura 2 Aparición de nuevas lesiones en forma de placas eritematosas descamativas en abdomen y cara interna de muslos.



Figura 3 Desaparición de las lesiones cutáneas a las 2 semanas de tratamiento.

abril de 2010, se solicitó uso compasivo con ustekinumab, autorizándose por lo que se inicia tratamiento a dosis de 90 mg cada 8 semanas por vía subcutánea, continuándose el tratamiento con azatioprina y mesalazina. A las 2 semanas del inicio del tratamiento las lesiones cutáneas (fig. 3) y el dolor que presentaba en ellas desaparecieron, manteniéndose la remisión desde el punto de vista digestivo. Se realizó una colonoscopia de control en septiembre de 2010 apreciándose una mejoría de las lesiones endoscópicas con desaparición de las úlceras en colon y con una disminución de la afectación ileal (fig. 4).

Discusión

La exacerbación de una psoriasis preexistente o el inicio de una nueva erupción psoriasiforme ha sido comunicada



Figura 4 Colonoscopia de control en la que se aprecia mejoría de las lesiones endoscópicas con desaparición de las úlceras en colon y con una disminución de la afectación ileal.

durante el tratamiento con anti-TNF- α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Su prevalencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es desconocida. Los datos procedentes de la Sociedad Británica de Reumatología muestran una incidencia de psoriasis en pacientes con artritis reumatoide tratados con anti-TNF- α de 1,04 por 1.000 personas-año¹³. En un estudio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal las lesiones psoriasiformes se observaron en el 9% de los pacientes tratados con infliximab¹⁴. Las manifestaciones cutáneas se han observado con los 3 fármacos anti-TNF- α (infliximab, adalimumab y certolizumab) que se han utilizado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal aunque la mayoría de casos documentados han sido en pacientes en tratamiento con infliximab, probablemente debido a que fue el primer anti-TNF- α que se aprobó en esta enfermedad. Estas lesiones pueden aparecer en cualquier momento, desde días a años del inicio del tratamiento. En un estudio recientemente publicado observaron una media de tiempo de la aparición de lesiones psoriasiformes de 17 meses en los pacientes tratados con infliximab y de 12 meses en los tratados con adalimumab. Existe un mayor riesgo de aparición en mujeres y si hay antecedentes familiares o personales de psoriasis previa¹⁵.

Al contrario que en las enfermedades reumáticas la localización más frecuentemente encontrada es la psoriasis palmoplantar¹⁶. En la mayoría de pacientes las lesiones se han resuelto tras la interrupción del tratamiento, el porcentaje de retirada del tratamiento anti-TNF- α es aproximadamente del 40% en los pacientes que presentan lesiones psoriasiformes. La reaparición de las lesiones es la regla tras la reintroducción del fármaco o el cambio a otro anti-TNF- α , lo que indica que la patogenia de la psoriasis inducida por anti-TNF- α es estrictamente dependiente del TNF- α ^{15,16}.

El mecanismo de acción por el cual se desencadena una psoriasis con tratamientos con anti-TNF- α no está todavía aclarado, se han indicado algunas hipótesis. Las células dendríticas plasmocitoides podrían tener un papel en la inducción de las lesiones psoriasiformes inducidas por

anti-TNF- α . Las células dendríticas plasmocitoides producen interferón alfa (IFN- α) natural. El TNF inhibe la producción de interferón por las células dendríticas plasmocitoides. Dado que la producción de IFN- α por las células dendríticas plasmocitoides está bajo la regulación del TNF- α , el bloqueo del TNF- α puede llevar a la producción incontrolada e ilimitada de IFN- α que puede causar la aparición de las lesiones psoriásicas^{17,18}. Esta hipótesis está apoyada por los recientes estudios sobre el papel del IFN- α en la patogenia de la psoriasis¹⁹. El IFN- α también induce la maduración y estimulación de las células dendríticas mieloides y la expresión de las células T vía IL-15 en la piel, lo que podría dar lugar al desarrollo de una psoriasis inducida por anti-TNF- α ²⁰. También se ha demostrado un incremento paradójico de la producción del TNF- α en las glándulas exocrinas de la piel en pacientes que han desarrollado psoriasis inducida por anti-TNF- α ²¹. Recientemente se ha comunicado un aumento de células Th 17 cutáneas en un paciente con psoriasis inducida por infliximab, las células Th 17 pueden producir IL-17 y IL-22 que desempeñan un papel central en la patogenia de la psoriasis²².

En la mayoría de casos reportados las lesiones cutáneas responden al tratamiento tópico con corticoides, queratolíticos y análogos de la vitamina D o con fototerapia mientras se continúa el tratamiento con anti-TNF- α , solo se recomienda la retirada en los casos de psoriasis severa o con lesiones extensas superiores al 5% de la superficie corporal^{8,23}. Algunos autores, a pesar de que las lesiones reaparecen en la mayoría de los casos tras el cambio a otro anti-TNF- α , recomiendan intentar la sustitución antes de abandonar esta estrategia de tratamiento^{24,25}.

En el caso de nuestra paciente, dado el curso agresivo de la enfermedad de Crohn y después de haber presentado lesiones de psoriasis tras el tratamiento con los 2 fármacos anti-TNF- α aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (infliximab y adalimumab), se optó por el cambio a otro agente biológico, ustekinumab, que en estudios preliminares ha demostrado su eficacia en esta enfermedad. Este fármaco posee un mecanismo de acción diferente inhibiendo las interleucinas 12 y 23 y su utilización está aprobada en los pacientes con psoriasis¹².

La paciente tras 8 meses de tratamiento con ustekinumab permanece en remisión clínica de su enfermedad de Crohn y no ha vuelto a desarrollar lesiones de psoriasis. La dosis elegida para el tratamiento con ustekinumab fue de 90 mg cada 8 semanas por vía subcutánea, esta dosis es más elevada que la que se utiliza en la psoriasis y se eligió en función del ensayo clínico fase IIa de ustekinumab en la enfermedad de Crohn¹² en el que la dosis de ustekinumab utilizada por vía subcutánea era de 90 mg y en cuanto a la frecuencia se optó por la administración cada 8 semanas, aunque de momento no hay evidencias de que esta pauta y vía de administración sea la adecuada para los pacientes con enfermedad de Crohn.

A la espera de los resultados del estudio recientemente concluido (clinical trials: NCT00771667) el ustekinumab podría representar una alternativa terapéutica razonablemente segura, a diferencia del natalizumab, en los pacientes con enfermedad de Crohn que no responden o no toleran o que pierden respuesta a la terapia anti-TNF- α .

Conflictode intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hanauer SB, Sandborn W. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:635-43.
2. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut*. 2006;55 Suppl 1:i16-35.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359: 1541-9.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132:52-65.
5. Schreiber S, Khalil-Kareemi M, Lawrence I, Thomsen O, Hanauer SB, McColm J, et al. Certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357: 239-50.
6. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, De Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: metaanalysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6: 644-53.
7. Toruner M, Loftus Jr EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929-36.
8. 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.
9. Peluso I, Pallone F, Monteleone G. Interleukin-12 and Th1 immune response in Crohn's disease: pathogenetic relevance and therapeutic implication. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5606-10.
10. Neurath MF. IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med*. 2007;13:26-8.
11. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314:1461-3.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135:1130-41.
13. 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 antitumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209-15.
14. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, Noman M, Katsanos K, Segaert S, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501-8.
15. Rahier JF, Buche S, Biroulet LP, Bouhnik Y, Duclos B, Louis E, et al. Severe skin lesions cause patients with inflammatory bowel disease to discontinue anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8: 1048-55.

16. Fiorino G, Allez M, Malesci A, Danese S. Anti TNF- α induced psoriasis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:921–7.
17. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:3372–7.
18. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol.* 2007;143:223–31.
19. Nestle FO, Gilliet M. Defining upstream elements of psoriasis pathogenesis: an emerging role for Interferon- α . *J Invest Dermatol.* 2005;125:14–6.
20. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;17:244–79.
21. Michaëlsson G, Kajermo U, Michaëlsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor- α in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol.* 2005;153:1243–4.
22. Teraki Y, TanaKa S, Hitomi K, Izaki S. A case of generalized psoriasisiform and pustular eruption induced by infliximab: evidence for skin-homing Th17 in the pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2010;163:1347–51.
23. 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.
24. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schönlebe J, Köstler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor- induced psoriasis or psoriasisiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9:1–14.
25. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S. Tumor necrosis factor- α antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol.* 2008;27:377–80.