

TESIS DOCTORAL

**REACCIONES
PSORIASIFORMES
PARADÓJICAS ASOCIADAS
A TERAPIA ANTI-TNF α .
ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO,
FISIOPATOLÓGICO Y GENÉTICO.**

Raquel Navarro Tejedor
Dirigida por Dr. Esteban Daudén Tello



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

Madrid 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS
ASOCIADAS A TERAPIA ANTI-TNF α . ESTUDIO
CLÍNICO-PATOLÓGICO, FISIOPATOLÓGICO Y
GENÉTICO.**

RAQUEL NAVARRO TEJEDOR

MADRID 2017

DIRECTOR DE TESIS:

DR. D. ESTEBAN DAUDÉN TELLO

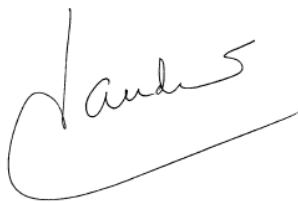
Profesor Titular de Dermatología. Universidad Autónoma de Madrid

ESTEBAN DAUDÉN TELLO, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DE
LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID,

informa que D^a Raquel Navarro Tejedor ha realizado bajo mi dirección, durante los últimos seis años, la tesis doctoral titulada “REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS ASOCIADAS A TERAPIA ANTI-TNF α . ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO, FISIOPATOLÓGICO Y GENÉTICO.”

El estudio está realizado con aspectos metodológicos sobresalientes, bien redactada y sus conclusiones aportan nuevos conocimientos en el área de la dermatología, todo ello hace que sea válido para presentarse como tesis doctoral. Por todo lo expuesto, tras revisar el trabajo, doy mi conformidad para su lectura.

Madrid, febrero 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Daudén', with a long horizontal flourish extending to the right.

Esteban Daudén Tello

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Esteban Daudén, por sus enseñanzas desde el primer año de residencia, por su ejemplo de constancia y trabajo, y por su orientación para llevar a cabo esta tesis. A todo el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa, que juntos formamos un gran equipo.

- Al resto de personas de distintos Servicios del Hospital Universitario de La Princesa que han intervenido y me han ayudado con este proyecto, especialmente a la Dra. Karen Villar y el Dr. Javier Fraga del Servicio de Anatomía Patológica, el Dr. Gisbert, experto en enfermedad inflamatoria intestinal y la Dra. Teresa Cabaleiro del Servicio de Farmacología Clínica.

- A Juan Guinea Viniegra del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, por su colaboración, su ánimo y su trato, atento siempre a ayudar.

- A todos los pacientes, sin los cuales no habría sido posible este proyecto.

- A mi familia. A Alberto, a mis padres, mi hermana María y a Cristina por su ánimo y apoyo incondicional en el plano profesional, pero sobre todo, por su generosidad, su cariño y su ayuda en lo personal.

CONTENIDOS

ABREVIATURAS	13
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN	23
1. Psoriasis	23
1.1. Fisiopatología. Papel de TACE y TIMP-3 en la psoriasis	23
1.2. Espectro clínico de la psoriasis	26
1.3. Espectro histológico de la psoriasis	28
1.4. Tratamiento de la psoriasis	29
1.5. Farmacogenética de la psoriasis	32
2. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante la terapia anti-factor de necrosis tumoral	33
2.1. Concepto	33
2.2. Fisiopatología	34
2.3. Clasificación	37
2.3.1. Exacerbación de psoriasis previa	38
a) Exacerbación de psoriasis previa sin cambio de morfología	39
b) Cambio de morfología de psoriasis previa	40
2.3.2. Psoriasis <i>de novo</i>	41
2.4. Características histológicas	45
2.5. Farmacogenética	46

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES	49
1. Hipótesis	49
2. Objetivos generales	49
ESTUDIO 1: ESTUDIO CLÍNICO-HISTOLÓGICO DE LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	51
1. Objetivos específicos del estudio	51
2. Pacientes y métodos	51
3. Resultados	59
4. Discusión	95
5. Conclusiones específicas del estudio	107
ESTUDIO 2: EXPRESIÓN DE TIMP-3 Y MIR-21 EN LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	109
1. Objetivos específicos del estudio	109
2. Pacientes y métodos	109
3. Resultados	112
4. Discusión	127
5. Conclusiones específicas del estudio	132
ESTUDIO 3: POLIMORFISMOS DE LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	133
1. Objetivos específicos del estudio	133

2. Pacientes y métodos	133
3. Resultados	135
4. Discusión	141
5. Conclusión específica del estudio	146
CONCLUSIONES GENERALES	148
BIBLIOGRAFÍA	151
ANEXOS	175
1. Tabla anexa	175
2. Premios recibidos	179
3. Artículos publicados	181

ABREVIATURAS

ADA: adalimumab

ADAM17: desintegrina y metaloproteasa 17

AF: antecedentes familiares

ANA: anticuerpos antinucleares

AR: artritis reumatoide

BSA: área de superficie corporal (*Body Surface Area*)

BRIA: briakinumab

CERT: certolizumab

CS: corticoides

CU: colitis ulcerosa

DNA: ácido desoxirribonucleico

EA: espondilitis anquilosante

EC: enfermedad de Crohn

EFA: efalizumab

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EMA: European Medicines Agency

ETN: etanercept

IFN: interferón

IL: interleuquina

INF: infliximab

M: mujer

miR-21: microRNA-21 (micro ácido ribonucleico 21)

PASI: índice de severidad y área de la psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*)

PPG: psoriasis pustulosa generalizada

PPP: pustulosis palmoplantar

RNA: ácido ribonucleico

SNP: polimorfismo de nucleótido simple

TACE: enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa

TGF: factor de crecimiento tumoral

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3

UVB: ultravioleta B

V: varón

RESUMEN

INTRODUCCIÓN.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a un 3% de la población mundial. Su etiopatogénesis es aún desconocida, aunque se conocen tanto factores genéticos como ambientales que juegan papeles claves. Se sabe que existe una compleja interacción entre queratinocitos y células inflamatorias que producen citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una de estas citoquinas proinflamatorias importantes en la fisiopatología de la psoriasis. El inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3 (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3* [TIMP-3]), un potente inhibidor de la enzima que proteoliza el TNF α (TACE (TNF α -*converting enzyme*), está subregulada en la psoriasis. Así mismo, la expresión de microRNA21 (miR-21) está aumentada en la epidermis de las placas psoriásicas de los pacientes con dicha patología y en las células T y esto conlleva la reducción de la expresión de TIMP-3 y la activación de TACE.

A pesar de la demostrada eficacia y seguridad de los agentes anti-TNF α en el tratamiento de la psoriasis, se han descrito casos de inducción o empeoramiento de una psoriasis durante su uso. La etiopatogenia de estas reacciones paradójicas es desconocida, si bien, se ha postulado que estaría implicada la alteración del equilibrio entre el TNF α y el interferón α . 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 patología 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. Los estudios histológicos son limitados, no existiendo

unanimidad sobre si existen diferencias con la psoriasis convencional no inducida. Por lo que algunos autores niegan que se trate de verdaderas psoriasis. En relación al manejo terapéutico no existe un consenso. Se conoce el importante papel de los factores genéticos en el desarrollo de la psoriasis, y algunos autores han propuesto que la genética también está implicada en el desarrollo de las reacciones psoriasiformes paradójicas por terapia anti-TNF α , sin embargo, no se han descrito claros factores predictores.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS GENERALES.

Dadas las limitaciones de los trabajos publicados, creemos necesario un estudio a varios niveles: clínico, histológico, fisiopatológico y de polimorfismos, que ayude a dilucidar las incógnitas que existen en relación a las denominadas reacciones psoriasiformes paradójicas durante la terapia anti-TNF α .

Los objetivos de este proyecto son:

1. Determinar la prevalencia y analizar las características clínico-patológicas de las reacciones psoriasiformes paradójicas.
2. Proporcionar un algoritmo de manejo y tratamiento en este tipo de pacientes.
3. Determinar el papel de miR-21 y TIMP-3 en las biopsias tomadas de pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas.
4. Estudiar la farmacogenética de este tipo de reacciones.

Para dar respuesta a estos objetivos, diseñamos los tres estudios que se desarrollan a continuación:

ESTUDIO 1. ESTUDIO CLÍNICO-HISTOLÓGICO DE LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Objetivos: Determinar la prevalencia, las características clínicas e histológicas y los posibles factores asociados de este tipo de reacciones, así como su manejo y evolución y su posible relación con dichos fármacos. **Pacientes y métodos:** Revisamos retrospectivamente todos los pacientes con psoriasis que presentaron un cambio morfológico inducido por un agente biológico en nuestro departamento (grupo A). Por otro lado, revisamos retrospectivamente todos los pacientes diagnosticados de psoriasis *de novo* de nuestro hospital (grupo B), que cumplieran como criterio de inclusión el desarrollo de cualquier subtipo de psoriasis durante el tratamiento con agentes anti-TNF α por una indicación distinta de psoriasis. Comparamos variables epidemiológicas y clínicas de nuestros casos con sus controles según su patología de base. También realizamos un análisis comparativo de los hallazgos histológicos de las biopsias de los casos *versus* biopsias de pacientes con distintos subtipos de psoriasis no inducidas que no hubieran recibido terapia biológica. Complementariamente, se analizaron factores predisponentes y su evolución y manejo terapéutico. **Resultados:** Grupo A: De una cohorte total de 180 pacientes con psoriasis en placas moderada-grave que habían recibido al menos un agente biológico durante al menos 8 semanas, 31 (17,2%) presentaron una reacción psoriasiforme paradójica tipo cambio morfológico. Fueron 17 mujeres y 14 hombres con una media de edad de 43 años (18-80 años). Solo pacientes con terapia anti-TNF α (22 etanercept, 6 adalimumab, 3 infliximab) presentaron esta reacción. Ninguno de los pacientes desarrolló una reacción paradójica durante el tratamiento con ustekinumab. Veintiocho pacientes mostraron un psoriasis *guttata* y 3, una psoriasis eritrodérmica. No se encontraron factores desencadenantes o predictores

significativos involucrados en estas reacciones. El estudio histológico no mostró diferencias estadísticamente significativas frente al grupo control. Once pacientes fueron controlados inicialmente con terapia tópica, 4 con ciclosporina y uno con fototerapia con radiación ultravioleta B de banda estrecha. Se suspendió el tratamiento de manera inicial en el resto de los casos. Sin embargo, tarde o temprano la mayoría requirió el cambio del agente anti-TNF α implicado siendo ustekinumab la alternativa más efectiva. Grupo B: Incluimos 15 pacientes (9 mujeres y 6 hombres; con una media de edad de 49,93 años). Diez pacientes tenían una enfermedad reumatológica (7 artritis reumatoide, 3 espondilitis anquilosante) y 5 presentaban una enfermedad inflamatoria intestinal (4 enfermedad de Crohn y uno, colitis ulcerosa). Siete casos se asociaron con adalimumab, 5 con infliximab y 3 con etanercept. El subtipo clínico de psoriasis fue variable, siendo los más frecuentes la psoriasis en placas y la pustulosis palmoplantar. No se encontraron factores desencadenantes o predictores significativos involucrados en estas reacciones. Desarrollamos un estudio comparativo y un riguroso estudio histológico: todas las biopsias confirmaron el diagnóstico clínico. Se añadieron corticoesteroides tópicos en los 15 pacientes, en uno de los pacientes se controlaron las lesiones con acitretino, y se suspendió el agente anti-TNF α en 7 casos. Tres pacientes experimentaron un rebrote con diferentes agentes anti-TNF α . **Conclusiones:** Grupo A: En nuestra serie de pacientes: 1) los cambios de morfología durante la terapia anti-TNF α tienen una prevalencia del 17,2%. Se presenta en el 22% de los pacientes con etanercept, en el 8,7% con adalimumab y en el 6,25% de los tratados con infliximab; 2) el subtipo más prevalente es la psoriasis *guttata*; 3) nuestros datos clínicos están apoyados por una confirmación histológica en la mayoría de los pacientes, y no se hallaron diferencias con la psoriasis convencional; 4) no hallamos factores desencadenantes o predictores relacionados significativamente; 5) proponemos un

algoritmo de manejo de los casos con cambio morfológico paradójico durante el tratamiento con bloqueadores del TNF α . Grupo B: En nuestra serie de pacientes: 1) la prevalencia del desarrollo de psoriasis *de novo* en pacientes con patología inflamatoria intestinal es 2,96%; 2) adalimumab fue el agente más frecuentemente involucrado en este tipo de reacciones paradójicas; 3) la psoriasis en placas y la pustulosis palmoplantar fueron los subtipos de psoriasis más frecuentes; 4) nuestros datos clínicos se apoyan en confirmación histológica en la mayoría de los casos y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con los controles de psoriasis no inducida; 5) no hallamos factores desencadenantes o predictores relacionados significativamente; 6) proponemos un algoritmo de manejo de los casos con psoriasis *de novo* durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α .

ESTUDIO 2. EXPRESIÓN DE TIMP-3 Y MIR-21 EN LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Objetivo: Describir el perfil de miR-21 y TIMP-3 en biopsias de pacientes con reacciones paradójicas psoriasiformes inducidas por fármacos anti-TNF α para averiguar la etiopatogenia de estas reacciones y compararlos con los de psoriasis no inducidas.

Pacientes y métodos: Desarrollamos un estudio analítico longitudinal prospectivo experimental de casos y controles. Realizamos inmunohistoquímica de TIMP-3, considerándose su expresión altamente aumentada cuando las diferentes capas de la epidermis se tiñen de rosa brillante. La expresión de miR-21 obtenida mediante hibridación *in situ* se manifiesta con una tinción azul oscura en las capas epidérmicas. Comparamos nuestros hallazgos con aquellos de psoriasis no inducida. **Resultados:** Incluimos 15 pacientes con un cambio morfológico (de psoriasis en placas a psoriasis

guttata) y 10 pacientes que desarrollaron una psoriasis *de novo* (6 pustulosis palmoplantar y 4 psoriasis en placas). Se incluyeron como grupo control pacientes con diferentes subtipos de psoriasis no inducida tomados de manera consecutiva sin tratamiento sistémico. Hallamos que la mayoría de los pacientes con psoriasis *guttata* y con psoriasis en placas *de novo* mostraron una expresión elevada de TIMP-3 y niveles disminuidos o levemente aumentados de miR-21. El patrón de expresión en los casos de pustulosis palmoplantar *de novo* no fue homogéneo. Hallamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a los objetivos en las biopsias de psoriasis no inducida. **Conclusión:** A la vista de los resultados, concluimos que existen distintos perfiles de citoquinas proinflamatorias que están involucrados en la etiopatogenia de las reacciones psoriasiformes paradójicas y de la psoriasis no inducida.

ESTUDIO 3. POLIMORFISMOS DE LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

Objetivo: El objetivo del estudio es determinar la asociación entre el desarrollo de estas reacciones y polimorfismos en diferentes genes que se han asociado previamente a la psoriasis o a otras entidades autoinmunes o a la respuesta a terapia biológica. **Pacientes y métodos:** Se genotiparon 161 pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF α a través del *Illumina Veracode genotyping platform*. **Resultados:** De los 161 pacientes, 25 (11 varones y 14 mujeres) desarrollaron una reacción psoriasiforme paradójica, la mayoría una psoriasis *guttata* (88%). Estas lesiones aparecieron 9,20 \pm 13,52 meses tras el inicio del tratamiento, principalmente con etanercept (72%) y la mayoría tras la administración del primer fármaco biológico (92%). El subtipo de

psoriasis y el PASI75 no se relacionaron con el desarrollo de reacciones paradójicas. Después de un análisis estadístico de regresión logística multivariante, 5 polimorfismos de nucleótido simple (rs11209026 en IL23R, rs10782001 en FBXL19, rs3087243 en CTLA4, rs651630 en SLC12A8, y rs1800453 en TAP1) se asociaron al desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas. **Conclusiones:** Existe una asociación entre algunos polimorfismos genéticos y el desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas tipo cambio morfológico en pacientes con psoriasis previa.

CONCLUSIONES GENERALES.

- Las reacciones psoriasiformes paradójicas no son excepcionales en la práctica clínica. Los cambios morfológicos de una psoriasis previa durante la terapia anti-TNF α son más prevalentes que lo publicado en la literatura.
- La psoriasis *guttata* es el subtipo más frecuente en los cambios morfológicos y etanercept, el fármaco más implicado. Sin embargo, en los casos de psoriasis *de novo*, adalimumab fue el agente más frecuentemente involucrado y la psoriasis en placas y la pustulosis palmoplantar, los subtipos de psoriasis más descritos.
- Los hallazgos histológicos son similares en los casos y en los controles de psoriasis no inducida.
- Desarrollamos un algoritmo de manejo terapéutico.
- Los patrones de TIMP-3 y miR-21 sugieren una fisiopatología diferente a la psoriasis no inducida.
- Existen polimorfismos asociados con las reacciones psoriasiformes paradójicas.

INTRODUCCIÓN

1. PSORIASIS.

La psoriasis es una patología inflamatoria crónica de etiología desconocida que afecta aproximadamente al 2-3 % de la población mundial. Puede comenzar a cualquier edad, siendo más frecuente que aparezca por primera vez a los 15-25 años. Se caracteriza por periodos de exacerbación y remisión (1,2).

1.1. FISIOPATOLOGÍA. PAPEL DE TACE Y TIMP-3 EN LA PSORIASIS.

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 (beta-bloqueantes, litio...) (1,2). 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 clásico (1).

Se han propuesto distintas hipótesis y modelos para intentar explicar la patogénesis de la psoriasis, de la que actualmente se conoce que no se detiene en la piel, si no que presenta múltiples comorbilidades como la artritis psoriásica con una incidencia del 7-30% según las series (3,4), la enfermedad cardiovascular, la diabetes *mellitus*, el síndrome metabólico, la insuficiencia renal, la obesidad o la depresión (3,5,6,7).

La fisiopatología de la psoriasis es muy compleja y en algunos aspectos aún desconocida. Una hipótesis unificadora clásica en cuanto a la etiopatogenia es el modelo de la red de citoquinas, 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 citoquinas (1,3). Existe evidencia de que las lesiones cutáneas se desarrollan por una compleja interacción entre queratinocitos y células inflamatorias, que producen citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento (1,126,127).

Se ha demostrado que los linfocitos Th17, que determinan la producción de interleuquina 17 (IL-17), tienen un papel importante en la patogénesis de la psoriasis. La vía de la IL-17 está regulada por la IL-23, una citoquina vital para la expansión y el mantenimiento de las células Th17 (8).

Por otro lado, algunas de las citoquinas proinflamatorias más relevantes en la etiopatogenia de la psoriasis son el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$) derivado de las células dendríticas presentadoras de antígeno y los queratinocitos y el interferón gamma ($\text{IFN}\gamma$) producido por linfocitos Th1 activados (1,3). Además de los datos experimentales, la respuesta terapéutica a fármacos específicos contra estas dianas, como los bloqueadores del $\text{TNF}\alpha$, apoya la teoría de la implicación del $\text{TNF}\alpha$ en el desarrollo de la psoriasis.

La proteólisis que lleva a la liberación del dominio extracelular del $\text{TNF}\alpha$ transmembrana (lo que se conoce como *shedding*, del inglés deshacerse o despojarse) es un paso crucial para la activación de la señalización del $\text{TNF}\alpha$. La enzima convertidora del $\text{TNF}\alpha$ (TACE), también denominada desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17), que proteoliza el $\text{TNF}\alpha$, es una enzima de unión a membrana que se adhiere a proteínas en la superficie de las células, entre ellas, citoquinas ($\text{TNF}\alpha$), receptores de citoquinas (IL-6R y el TNF-R), ligandos de ErbB (factor de crecimiento tumoral alfa o $\text{TGF}\alpha$) y proteínas de adhesión (selectina-L, ICAM-1). Algunos autores defienden que TACE actuaría a nivel molecular para el control de la respuesta inmune, la regeneración tisular

y el desarrollo del cáncer. Como ya sabemos la inflamación se caracteriza por niveles elevados de citoquinas como el TNF α y la interleuquina-6 (IL-6). TACE actúa sobre éstas, por lo que su inhibición podría tener efectos beneficiosos en enfermedades autoinmunes (24).

El inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3 (*tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3* [TIMP-3]), un potente inhibidor de TACE/ADAM17 (25), parece que está subregulada en la psoriasis (128). Guinea-Viniegra *et al.* mostraron la importancia de este mecanismo de inhibición en ratones deficientes de Jun, en los que TIMP-3 está regulado a la baja. La producción de TNF α soluble mediado por TACE está aumentado en estos ratones, lo que contribuye al desarrollo de una enfermedad inflamatoria cutánea tipo psoriasis (25).

Nuestro grupo demostró recientemente que la expresión de microRNA21 (miR-21) está aumentada en la epidermis de las placas psoriásicas de los pacientes con dicha patología y en las células T y esto conlleva la reducción de la expresión de TIMP-3 y la activación de TACE/ADAM17. Así como que las lesiones psoriásicas mejoraban tras inhibir microRNA 21 (miR-21) en un modelo murino xenotrasplantado con piel afectada de pacientes con psoriasis (129). Previamente, otros estudios habían sugerido también que el miR-21 estaba aumentado en células T psoriásicas (130). Otros autores describieron que el IFN induce rápidamente la expresión de miR-21 en células humanas y de ratón (131). Zibert *et al.* demostraron que distintos miRNAs, en particular, la interacción entre miR-221/222–TIMP-3, podrían jugar un papel en la patogénesis de la psoriasis (128). Los miRNAs son moléculas de ácido ribonucleico (ARN o RNA de las siglas en inglés) endógenas y cortas que se unen a partes de genes diana del RNA mensajero para inhibir la translación y acelerar el *turnover* o la degradación de la transcripción. Los

miRNAs juegan un papel clave en la patogénesis de patologías inmunomediadas puesto que regulan un amplio espectro de procesos biológicos (128,129,132,133).

1.2. ESPECTRO CLÍNICO DE LA PSORIASIS.

Desde el punto de vista práctico, se ha clasificado la psoriasis en distintos subtipos; si bien, algunos pacientes presentan más de un tipo de lesiones clínicas:

1.2.1. Psoriasis crónica en placas o psoriasis vulgar.

Es la variedad más frecuente de psoriasis, representando el 70-80% de los casos. Se caracteriza por placas eritematosas con escamas plateadas en superficie, muy bien delimitadas con respecto a la piel adyacente no afectada. Las localizaciones preferentes son codos, rodillas, área lumbosacra e interglútea y cuero cabelludo. De manera menos frecuente, las placas se localizan en áreas intertriginosas y presentan leve descamación, lo que se conoce con el nombre de psoriasis invertida.

Ocasionalmente, pueden aparecer pústulas en el interior de las placas (9).

1.2.2. Psoriasis en gotas.

Se caracteriza por el inicio brusco de pápulas o pequeñas placas eritemato-descamativas en tronco y extremidades. Es típica de niños y personas jóvenes tras una infección estreptocócica o una situación de estrés agudo. Se trata de una enfermedad autolimitada, aunque hasta en el 40% de los casos puede progresar a una forma crónica en placas o pueden ocurrir brotes de psoriasis en gotas durante el curso de una psoriasis vulgar (10).

Según los datos publicados, alrededor del 10% de los pacientes con psoriasis tienen historia de lesiones en gotas (11).

El mayor factor determinante de progresión a cronicidad es ser portador del locus PSORS1 del complejo mayor de histocompatibilidad. Genéticamente, la psoriasis vulgar y la psoriasis *guttata* son muy similares y están fuertemente ligadas al locus PSORS1 (9).

1.2.3. Psoriasis pustulosa generalizada.

Se describen pústulas aproximadamente en el 20% de los pacientes con psoriasis. No obstante, aquellos casos en los que predominan las lesiones pustulosas suponen menos del 5% del total. Tras la resolución del brote agudo, pueden persistir lesiones en placas o puede ocurrir que el brote de lesiones pustulosas tenga lugar en el seno de un paciente con psoriasis vulgar. Se han descrito como factores desencadenantes la aplicación de irritantes tópicos o la retirada súbita de corticoides (11).

1.2.4. Psoriasis pustulosa localizada.

- Pustulosis palmoplantar: se caracteriza por placas eritemato-hiperqueratósicas y pústulas en palmas y plantas. Presenta un predominio en mujeres. No se ha descrito progresión a una forma pustulosa generalizada. Sin embargo, el 20% de los pacientes presenta antecedentes personales y/o familiares de psoriasis en placas. Este subtipo no se asocia al locus PSORS1 (9).

- Acrodermatitis continua de Hallopeau: forma crónica poco frecuente que afecta a dedos de manos y pies.

1.2.5. Eritrodermia.

Se trata de una forma inestable de psoriasis que se caracteriza por la afectación de más del 90% de la superficie cutánea en forma de eritema y descamación.

1.3. ESPECTRO HISTOLÓGICO DE LA PSORIASIS.

Debido al espectro clínico que se ha descrito con anterioridad y a que la psoriasis cursa con periodos de remisiones y exacerbaciones, los hallazgos histológicos son muy variables.

1.3.1. Psoriasis en placas.

En estadios iniciales los cambios pueden ser inespecíficos, predominando cambios en la dermis como un leve infiltrado linfocitario perivascular superficial. Posteriormente, se puede observar dilatación o tortuosidad de los vasos en dermis papilar, leve edema y espongirosis, que puede acompañarse o no de exocitosis.

Durante la evolución, aparece inicialmente una hiperplasia regular o psoriasiforme leve que en las formas más desarrolladas se muestra con marcada elongación de las crestas y la espongirosis disminuye. Junto a ello, en la capa cornea destaca la aparición de paraqueratosis y agregados de neutrófilos, y disminución de la capa granulosa en áreas adyacentes (12).

1.3.2. Psoriasis *guttata*.

Los hallazgos histológicos son similares a los de los estadios iniciales de la psoriasis en placas (12), esto es:

- Menor hiperplasia epidérmica.
- Capa granulosa disminuida, pero es excepcional que se encuentre ausente.
- Mayor infiltrado inflamatorio.
- Ortoqueratosis suprayacente a la paraqueratosis conteniendo agregados de neutrófilos.

1.3.3. Psoriasis *pustulosa*.

La característica histológica predominante es la presencia de pústulas intraepidérmicas. Poseen un tamaño mayor que en otras variantes de psoriasis, por lo que clínicamente son más fácilmente reconocibles. Al igual que en otros subtipos, los neutrófilos pueden ascender y ser visualizadas en la capa córnea. Los casos muy agudos no presentan los hallazgos típicos de psoriasis puesto que la exocitosis de los neutrófilos tiene lugar antes de que se forme la hiperplasia epidérmica (12).

1.4. TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.

Debido al carácter no curativo de las opciones terapéuticas existentes en la actualidad, el objetivo del tratamiento de la psoriasis consiste en cumplir con unas expectativas de

calidad de vida, siempre que no se genere una toxicidad aguda o acumulativa órgano dependiente.

El primer escalón en el tratamiento de la psoriasis son los tratamientos tópicos, siendo los más utilizados los corticoides y los análogos de la vitamina D. No obstante, existe un amplio espectro de opciones terapéuticas. Actualmente los tratamientos sistémicos más utilizados son la fototerapia, el acitretino, el metotrexato y la ciclosporina. Las respuestas a estos tratamientos son variables y en muchos casos no responden a las necesidades de los pacientes. Ello unido a que potencialmente pueden ocasionar efectos secundarios graves, especialmente a largo plazo, ha creado la necesidad de buscar y desarrollar nuevas terapias.

Hace más de una década, los fármacos biológicos se incorporaron al arsenal terapéutico disponible para la psoriasis. El uso de la terapia biológica en general está aumentando en el tratamiento no sólo de la psoriasis sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad inflamatoria intestinal. Los distintos fármacos utilizados en psoriasis actúan inhibiendo distintas moléculas implicadas en la patogenia de la psoriasis: $TNF\alpha$, la IL-23 o la IL-17.

Los **fármacos anti- $TNF\alpha$** ocupan un lugar relevante en la terapia de la psoriasis y se tiene una amplia experiencia clínica con ellos. La EMA (*European Medicines Agency*) aprobó 3 agentes anti- $TNF\alpha$ (infliximab, etanercept y adalimumab) para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada-grave. En la tabla 1 se resumen sus principales características y en la figura 1 se muestra su estructura molecular. Además existen otros dos fármacos con el mismo mecanismo de acción aprobados para su uso en artritis reumatoide, certolizumab y golimumab.

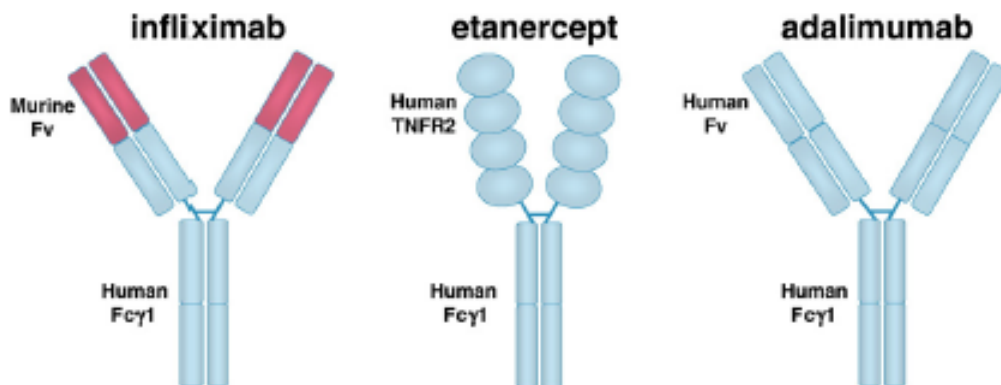
Los tres primeros han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis (13-19). No obstante, se han publicado algunos efectos adversos durante su uso, como infecciones, reactivación de una tuberculosis latente, enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardíaca congestiva (20-22).

Tabla 1. Bioquímica y perfil de los antagonistas del TNF α (modificado de Tracey *et al.*) (23)

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB
Clase	Anticuerpo monoclonal	Fc- proteína de fusión	Anticuerpo monoclonal
Estructura	Quimérico Hu/Mu IgG1kappa	Hu sTNFR2 Fcgamma1	Hu IgG1kappa
Peso molecular (kDa)	150	150	150
Especificidad	TNF	TNF/LT	TNF

TNF: factor de necrosis tumoral, Hu: humano, Mu: murino, LT: linfotoxina.

Figura 1. Esquema de la estructura molecular de infliximab, etanercept, adalimumab (modificado de Tracey *et al.*) (23)



1.5. FARMACOGENÉTICA DE LA PSORIASIS.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la farmacología clínica es la variabilidad interindividual existente en la respuesta a los fármacos, tanto en lo relativo a la efectividad como en lo que concierne a la toxicidad (141). El mismo fármaco puede ser muy eficaz en un paciente mientras que en otro produce efectos adversos que pueden llegar a requerir la suspensión del mismo. Esta variabilidad se debe tanto a factores genéticos, que participan entre un 20-95% de la variabilidad en la disponibilidad y efecto de un fármaco (141), como a factores no genéticos, que a diferencia de lo que suele ocurrir con los anteriores varían a lo largo de la vida; entre ellos se encuentran los factores fisiológicos (edad, sexo, peso), fisiopatológicos (función renal, hepática, cardiovascular, patologías asociadas) y medioambientales (tabaco, alcohol, tratamientos concomitantes).

La farmacogenética se encarga de estudiar los factores genéticos que participan en la variabilidad en la disponibilidad y efecto de un fármaco en cada individuo. Además establece la relación que existe entre las distintas variables genéticas y la respuesta al fármaco en lo referente tanto a la eficacia como a los efectos adversos (26-27). El gran reto de la medicina actual consiste en identificar estas variables que permitan predecir el grado de respuesta a un fármaco o sus efectos secundarios en cada paciente previamente al inicio del tratamiento.

En el caso de la psoriasis se han realizado algunos estudios que han intentado relacionar diferentes polimorfismos genéticos con la susceptibilidad a padecer esta enfermedad. Tanto los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) de la región promotora del TNF, del receptor de la IL23 (IL23R) e IL12B, y el HLA-Cw6 se han asociado de manera consistente con la psoriasis (28). Otros *loci* con efecto genético en la psoriasis son IL23A, IL4/IL3, TNFAIP3, TNIP1, TRAF3IP2, TYK2 e IFIH (29).

En estudios de ligamiento el locus de susceptibilidad a la psoriasis (PSOR) 1, localizado en el cromosoma 6, es el que muestra una asociación más fuerte con la psoriasis (30,31). El alelo HLA-Cw*0602 localizado en PSOR1 está asociado no solo con la susceptibilidad a desarrollar psoriasis, sino con la psoriasis de inicio precoz, la psoriasis *guttata* o aquella inducida por infecciones estreptocócicas y con una mayor afectación cutánea (30).

En la psoriasis es interesante el estudio de los polimorfismos del gen del TNF α debido al papel que desempeña como diana de varios de los fármacos biológicos (142-145). El gen del TNF α se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, muy próximo al complejo mayor de histocompatibilidad B. Esta región es muy polimórfica, habiéndose descrito hasta 44 polimorfismos (146), algunos de los cuales se han asociado a diferentes patologías. Los polimorfismos en las posiciones -238 y -308 en el promotor del gen del TNF α se han asociado en algunos estudios con la respuesta al tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF α en patologías reumatológicas como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante (146-153).

2. REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

2.1. CONCEPTO.

En la última década, pese a la eficacia probada de la terapia anti-TNF α en pacientes con psoriasis moderada a severa (13-19), se han descrito casos de aparición *de novo* de diferentes subtipos clínicos de psoriasis en pacientes tratados con fármacos anti-TNF α

por otras patologías inflamatorias crónicas o de empeoramiento con o sin cambio de morfología de una psoriasis previa durante el tratamiento con estos agentes (32-112).

En una revisión basada en la literatura sobre los efectos adversos cutáneos durante el tratamiento con agentes anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab), Moustou *et al.* no describieron sólo la clínica de estas reacciones cutáneas, sino 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 publicados (metaanálisis, ensayos randomizados, estudios retrospectivos o prospectivos, series de casos o casos clínicos) que describían dicho efecto adverso, el número de agentes anti-TNF α implicados, el número de las distintas patologías 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. En este artículo, los autores establecieron que existía una relación fuerte entre la terapia anti-TNF α y la aparición de psoriasis *de novo* o reacciones psoriasiformes paradójicas (32).

2.2. FISIOPATOLOGÍA.

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 auto-reactivos, el diagnóstico erróneo, el curso natural de la enfermedad primaria, o infecciones que desencadenarían dichas reacciones (32-35). Collamer *et al.* explicaron en su artículo que en la patogénesis de las reacciones psoriasiformes estaría implicado un desbalance de citoquinas que conduciría a un

aumento de la producción de $\text{IFN}\alpha$ por las células dendríticas en personas genéticamente predispuestas y que los polimorfismos genéticos podrían desempeñar un papel en esta reacción paradójica secundaria al bloqueo del $\text{TNF}\alpha$ (34).

Varios autores apoyan el papel del desbalance de citoquinas hacia IFNs, distintas quimioquinas y probablemente IL17 (34,83,108). Estas reacciones se caracterizan por un aumento de la expresión de IFNs inducido por los anti- $\text{TNF}\alpha$ (38). La inhibición de la producción excesiva de $\text{IFN}\gamma$ por los linfocitos Th1 CD4^+ puede estimular la vía dependiente de IL23 asociada con la activación de las citoquinas Th17 y una sobreproducción de IL17A, responsables del desarrollo de cambios dérmicos (109).

En su artículo de 2007, de Gannes *et al.* demostraron que los pacientes en tratamiento con agentes anti- $\text{TNF}\alpha$ que desarrollaron psoriasis *de novo* presentaban una expresión aumentada de IFN en los vasos dérmicos y en el infiltrado perivascular traducido como una expresión aumentada de la proteína MxA en 2 pacientes comparado con 2 casos de psoriasis no inducida. La MxA es una adenosina trifosfatasa que es inducida selectivamente en respuesta a IFNs tipo 1 ($\text{IFN}\alpha$ y $\text{IFN}\beta$) y representa un marcador surrogado de la actividad lesional del IFN tipo 1. Su incremento promovería la formación de lesiones de psoriasis en individuos predispuestos (36). 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 biopsias de piel sana y psoriasis no inducida. Para estos autores esto denotaba que el incremento de $\text{IFN}\alpha$ junto con un desbalance de citoquinas, ambos secundarios a la inhibición del $\text{TNF}\alpha$, jugaría un papel importante en el desarrollo de este tipo de reacciones considerándolas una forma de reacción medicamentosa que diferiría de verdaderas psoriasis (37).

No obstante, en otro trabajo no hallaron diferencias entre psoriasis inducida y no-inducida en el análisis inmunohistoquímico con tinciones frente al RNA mensajero de IFN y TNF y el factor de crecimiento del endotelio vascular (38).

Algunos autores han supuesto que debe existir una predisposición genética puesto que la mayoría de los pacientes tratados con fármacos terapia anti-TNF α debido a muy diferentes patologías 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) (39).

Debido a esta elevada variabilidad, resulta difícil establecer una relación causal en algunos casos. Por ello, es importante descartar cualquier otro factor que pudiera desencadenar su aparición, tales como una infección, traumas, situaciones de estrés o la ingesta de nuevos fármacos (40).

Según algunos autores, las reacciones psoriasiformes paradójicas se tratan de un efecto de clase puesto que existen casos descritos con los tres fármacos anti-TNF α clásicos (infliximab, etanercept y adalimumab), proporcionalmente a su prevalencia de uso (35). Más recientemente, se ha descrito este fenómeno en pacientes que recibían tratamiento con certolizumab, un anti-TNF α de más reciente utilización. En relación a este fármaco, hemos hallado en la literatura 6 casos en una revisión de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (39). La recaída tras la administración de fármacos anti-TNF α distintos apoya la teoría del efecto de clase (34,35,39,41,42,43).

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 fototerapia (43). Otros tratamiento biológicos se han visto implicados como el

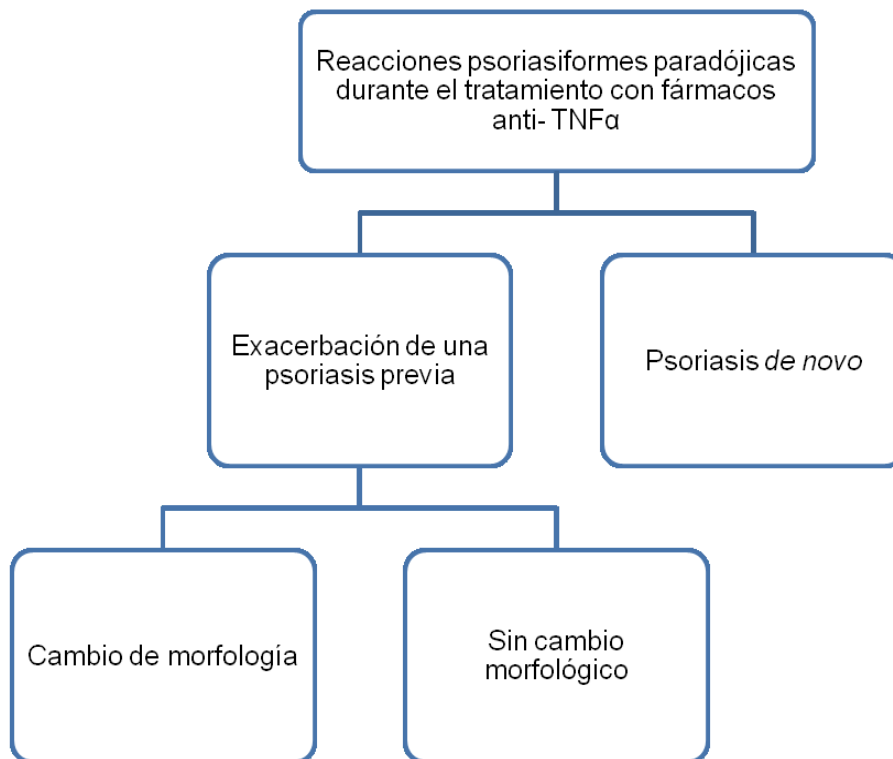
abatacept en un paciente que tuvo un brote de psoriasis *guttata* durante el tratamiento con etanercept y dos años más tarde, un nuevo brote con la misma morfología mientras recibía tratamiento con abatacept (44). Esto supone para Rallis *et al.* una brecha en el conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis y del mecanismo exacto por el que actúan algunos de estos fármacos (40).

En cuanto a la relación de estas reacciones psoriasiformes paradójicas con TIMP-3 o miR-21, no hemos encontrado ninguna publicación al respecto.

2.3. CLASIFICACIÓN.

Clínicamente se distinguen varios patrones de reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con fármacos que bloquean el TNF α (Figura 2):

- 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 patología inflamatoria.
- Exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF α , que puede presentarse con o sin un cambio de morfología.

Figura 2. Clasificación de las reacciones psoriasiformes paradójicas.

2.3.1. Exacerbación de 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 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. 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. Si bien, probablemente sea un dato sesgado debido a la baja publicación en la literatura de estos casos de empeoramiento (26).

En el 38% de estos pacientes, se resolvieron las lesiones tras suspender el agente implicado y en un 53%, se obtuvo una remisión total o parcial manteniéndolo y añadiendo otros tratamientos antipsoriásicos (26). Los datos sobre recidivas con otros fármacos anti-TNF α son poco valorables de manera conjunta debido a la heterogeneidad de los pacientes y al corto seguimiento en algunos de ellos, por lo que se mencionarán en cada subtipo.

a) Exacerbación de 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 una 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 patología 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 se establecieron factores desencadenantes claros (43).

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, dos presentaron un brote de psoriasis pustulosa y otro, psoriasis en placas. Para estos autores, la mejoría tras la suspensión o disminución de la dosis del fármaco implicado refuerza la relación con el fármaco (42).

En algunos casos con artritis psoriásica, las lesiones cutáneas empeoraron, mientras que la artritis respondía de manera adecuada al tratamiento (43).

b) Cambio de morfología de 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. 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 ningún 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 tópicos (46). Este tipo de reacciones paradójicas se caracteriza por la aparición súbita de pequeñas lesiones en gotas en áreas donde las placas previas se habían resuelto.

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 periodo de latencia varió de 3 a 40 semanas. En cuanto a factores de riesgo, uno de los pacientes sufrió una infección previa y en otro de los casos, se había suspendido infliximab de manera súbita. Solamente en uno de los 5 casos, el control de las lesiones se obtuvo mediante la adición de corticoides tópicos sin la retirada de infliximab (47). En ocasiones se ha

descrito 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 dos pacientes con psoriasis en placas que habían realizado previamente múltiples terapias anti-psoriásicas con respuesta subóptima, que desarrollaron una eritrodermia durante el uso de etanercept y que se mantuvieron estables posteriormente durante el tratamiento con infliximab y adalimumab. Sin embargo, ambos obtuvieron una mejoría de más del 80% del PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) tras 4 semanas de tratamiento con ustekinumab (48).

2.3.2. Psoriasis *de novo*.

La gran mayoría de los casos publicados corresponden a este subtipo. Basados en los estudios publicados, se describe que la prevalencia de psoriasis durante la terapia anti-TNF α supone entre un 0,6% y un 5,3%, dependiendo de las variaciones de las distintas poblaciones estudiadas y tratadas (39,49,50). Más de la mitad de los casos publicados en las primeras revisiones ocurrían en pacientes con patología reumatológica, especialmente artritis reumatoide, que según distintas revisiones varía entre un 42,5-50,4% (34,35). Sin embargo, en los últimos años, se ha objetivado un aumento de grandes series en revistas de gastroenterología (53,54). En las series de casos con enfermedad inflamatoria intestinal la prevalencia se encuentra entre el 1,6-5% (41,53,54,62).

Existe un predominio femenino (2 mujeres:1 hombre), a expensas de los casos con artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal (34,35,53). Algunas series de artritis reumatoide muestran diferencias mayores, hasta de 5,3 mujeres por cada hombre (49). Incluyendo todos los casos, la edad media de aparición es de 44,9 años (13-78

años) (34). Sin embargo, los pacientes con patología digestiva presentan una edad media menor (30 años) (39).

Tomando todos los casos revisados en su totalidad, el fármaco más frecuentemente implicado es infliximab, lo que supone un 55,1-59% (34,35). En su revisión de la literatura, Ko *et al.* identificaron 127 casos publicados hasta septiembre de 2007, el segundo fármaco más frecuente era etanercept (27,6%) y, por último, adalimumab (17,3%) (35). Sin embargo, en la revisión más reciente de Collamer *et al.* el 22% del total de los casos estaba en tratamiento con adalimumab y el 17%, con etanercept (34).

Cullen *et al.* aportaron 30 casos y realizaron una revisión exclusivamente de casos de enfermedad inflamatoria intestinal, en la que incluyeron 120 pacientes. Teniendo en cuenta que el uso de etanercept no está aprobado en estas patologías, sus resultados fueron que el 79% recibía infliximab; 17%, adalimumab y un 4% de los casos el fármaco más reciente, certolizumab (39). Guerra *et al.* no hallaron diferencias en la incidencia entre infliximab y adalimumab en su cohorte de 5725 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y en su serie no hubo ningún caso entre los 145 que recibieron certolizumab ni los 56 tratados con golimumab (53).

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 9826 pacientes con artritis reumatoide, 13 de ellos estaban en tratamiento con adalimumab. En este trabajo compararon este grupo con otro constituido por pacientes en tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad en el que ningún paciente desarrolló psoriasis tras un seguimiento de 2,81 años (49).

La latencia es altamente variable, desde días a 80 meses, con una media de 10,5-14 meses según las revisiones (35, 51). En la revisión de Ko *et al.* los pacientes tratados

con etanercept presentaron una latencia menor, aunque el 42,9% se trataba de casos en los que se desarrolló una exacerbación de una psoriasis previa, en lugar de una psoriasis *de novo* (35). Chen *et al.* realizaron una revisión de casos acontecidos con etanercept y sus resultados apoyan que la latencia con este fármaco es menor. En los 25 pacientes que incluyeron, la media fue de 3,5 meses desde el inicio del tratamiento (55).

Se han descrito casos de cualquier tipo y localización de psoriasis: vulgar, *guttata*, invertida, pustulosa generalizada o palmoplantar, siendo ésta última la más prevalente en las series y revisiones reumatológicas de mayor tamaño (33-35,45). Se ha descrito que adalimumab es el fármaco que con mayor frecuencia desarrolla pustulosis palmoplantar. Más de la mitad de los casos, tratados con este fármaco, muestran este subtipo de psoriasis (35). 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 trataban de exacerbaciones (35).

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 predispuestos (56).

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%, respectivamente (39). Recientemente, Guerra *et al.* describieron datos similares en su estudio (53).

Entre el 36 y el 100% de los pacientes, según las series, recibían de manera concomitante otros tratamientos antipsoriásicos con el metotrexato o la azatioprina; por lo que no demostraron prevenir este tipo de reacciones (34,39,41). Por el contrario, los datos de Pugliese *et al.* mostraron que la combinación con terapia inmunosupresora se asociaba a un menor riesgo de desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas (54).

En cuanto a la modalidad terapéutica, en la revisión de Ko *et al.* el tratamiento tópico con corticoides fue 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 describió 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 el núcleo de la terapia es suspender el agente anti-TNF α . En los casos en los que las lesiones cutáneas no se resolvieron no se han encontrado diferencias en cuanto a la severidad del cuadro, el tipo o la distribución de la psoriasis (35). En una revisión reciente, la mayoría de los pacientes mantuvo el tratamiento y recibió terapia tópica para la psoriasis; no obstante, el control fue mejor en aquellos casos a los que se les retiró el agente implicado (51).

Sin embargo, en las series y revisiones de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal más de la mitad de los pacientes respondieron a tratamiento tópico (41,53). 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 asociado (34). 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 reumatoide (42).

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 90mg/8sem, obtuvo la remisión de las lesiones cutáneas y se mantuvo la remisión de la patología digestiva con azatioprina y mesalazina (57). Contradictoriamente, también se ha publicado algún caso en los que a pesar de este tratamiento la pustulosis palmoplantar no se resolvió o incluso sufrió una exacerbación (58). 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 concluyeron que este fármaco puede ser una buena opción terapéutica en los pacientes que desarrollen reacciones psoriasiformes paradójicas con terapia anti-TNF α (59).

2.4. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.

En la literatura, sólo disponen de confirmación histológica el 39,4% de los 127 casos revisados por Ko *et al* (35). Algunos autores sugirieron que estas reacciones presentaban una histología compatible con psoriasis o pustulosis palmoplantar, indistinguible de los casos sin relación con terapia anti-TNF α (42).

Sin embargo, en el artículo de Seneschal *et al.*, que realizaron una descripción exhaustiva de las biopsias de sus pacientes con reacciones psoriasiformes durante la terapia anti-TNF α , encontraron algunas diferencias. De sus 13 casos, que clínicamente

presentaron lesiones típicas de psoriasis en pequeñas placas junto con pustulosis o queratodermia palmoplantar en 3 de ellos, 11 tenían biopsia cutánea. En 5 de ellos se observó un patrón psoriasiforme con paraqueratosis, hiperqueratosis y acantosis. Tres de estos 5 casos, además presentaron un infiltrado liquenoide. Otras 3 biopsias mostraron también un patrón liquenoide focal. Queratinocitos necróticos se observaron en 3 pacientes. Siete de las muestras mostraron espongiosis con edema epidérmico y otro de los casos, una pústula unilocular subcórnea (37).

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 era crucial para hacer el diagnóstico en este tipo de reacción (60).

Otros autores defendieron que los hallazgos histológicos de las reacciones psoriasiformes eran idénticos o muy similares a la psoriasis previa a la terapia anti-TNF α y distintos a reacciones medicamentosas pustulosas, incluyendo hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, infiltrados linfocitarios epidérmicos, capilares dilatados y pustulosis intraepidérmica (38).

2.5. FARMACOGENÉTICA.

Se conoce el importante papel de los factores genéticos en el desarrollo de la psoriasis (154), y algunos autores han propuesto que la genética también está implicada en el desarrollo de las reacciones psoriasiformes paradójicas por terapia anti-TNF α . Collamer *et al.* describieron que los polimorfismos genéticos podían estar involucrados en las mismas (34,45). Un estudio retrospectivo describió la asociación entre los pacientes con

enfermedad de Crohn que habían desarrollado psoriasis y reacciones psoriasiformes tras el tratamiento con infliximab y polimorfismos en IL23R (52).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.

En la literatura médica se han descrito series y casos de pacientes que desarrollaron una reacción psoriasiforme paradójica durante la terapia anti-TNF α , bien como la aparición *de novo* de una psoriasis en un paciente con otra patología crónica inmunomediada o como un empeoramiento de una psoriasis previa o un cambio en la morfología inicial. El estudio clínico, pero especialmente el histológico, de estas lesiones ha sido limitado. Algunos autores niegan que estas reacciones paradójicas sean verdaderas psoriasis y aún se desconoce su patogenia, aunque se cree que son consecuencia de un desbalance entre el TNF α y el IFN.

Creemos necesario un estudio a varios niveles: clínico, histológico, fisiopatológico y de polimorfismos, que ayude a dilucidar las incógnitas que existen en relación a las denominadas reacciones psoriasiformes paradójicas durante la terapia anti-TNF α .

2. OBJETIVOS GENERALES.

1. Determinar la prevalencia y analizar las características clínico-patológicas de las reacciones psoriasiformes paradójicas.
2. Proporcionar un algoritmo de manejo y tratamiento en este tipo de pacientes.
3. Determinar el papel de miR-21 y TIMP-3 en las biopsias tomadas de pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas.
4. Estudiar la farmacogenética de este tipo de reacciones.

Para dar respuesta a estos objetivos, diseñamos los tres estudios que se desarrollan a continuación:

ESTUDIO 1. ESTUDIO CLÍNICO-HISTOLÓGICO DE LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE LA TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.

1. Determinar la prevalencia de las reacciones psoriasiformes paradójicas en la población estudiada.
2. Evaluar su posible relación con la terapia anti-TNF α .
3. Realizar la descripción clínica e histológica de los casos y comparar sus características con un grupo control.
4. Realizar la búsqueda de posibles factores desencadenantes o asociados.
5. Evaluar su manejo terapéutico y su evolución clínica.
6. Proporcionar un algoritmo de manejo y tratamiento en este tipo de pacientes.

2. PACIENTES Y MÉTODOS.

Revisamos aquellos pacientes que, durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α , habían presentado un cambio de morfología de una psoriasis previamente diagnosticada (grupo A) o habían desarrollado una psoriasis *de novo* (grupo B).

2.1. ESTUDIO CLÍNICO.

2.1.1. Grupo A. Cambio de morfología de la psoriasis.

Se seleccionaron retrospectivamente pacientes de la base de datos de la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa que atiende a la mayor parte de los pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con terapia biológica de nuestra área. Los **criterios de inclusión** de los casos en este estudio fueron:

- Tener diagnóstico previo de psoriasis moderada-grave.
- Haber recibido en algún momento de su evolución algún fármaco anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab).
- Haber desarrollado un brote con cambio de morfología de su psoriasis previa durante el tratamiento con al menos uno de los agentes anteriormente mencionados en el periodo comprendido desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2012.

Las **variables** registradas en el estudio clínico fueron:

- Edad (cuantitativa continua): lapso de tiempo desde el nacimiento hasta el desarrollo del brote (medida en años).
- Sexo (cualitativa nominal): clasificación del género según la expresión fenotípica y genotípica de cada paciente.

- Antecedentes personales de artritis psoriásica (cualitativa nominal): diagnosticada antes del cambio morfológico.
- Antecedentes familiares de psoriasis (cualitativa nominal): incluyendo familiares de primer y segundo grado del paciente.
- Patología basal (cualitativa nominal): tipo de psoriasis previa por la que recibía tratamiento con terapia anti-TNF α .
- Tratamientos previos (cualitativa nominal): terapias sistémicas utilizadas con anterioridad para el control de su psoriasis, con especial interés en los agentes anti-TNF α .
- Tiempo de evolución de su patología basal (cuantitativa continua): lapso de tiempo desde su diagnóstico hasta el desarrollo del brote (medida en años).
- Fármaco anti-TNF α (cualitativa nominal): aquel agente utilizado durante la aparición del cambio morfológico.
- Latencia (cuantitativa continua): lapso de tiempo desde el inicio de la administración del agente anti-TNF α implicado hasta el momento en el que se produjo el brote (medida en meses).
- Datos analíticos basales y en cada revisión con dicho tratamiento, incluyendo hemograma, bioquímica básica y anticuerpos antinucleares (ANA) (cuantitativa discreta y continua), además del Mantoux (y Booster), radiografía de tórax y la realización de quimioprofilaxis, en caso de haber sido necesaria (cualitativa nominal).

- Tratamientos concomitantes (cualitativa nominal): terapia sistémica que recibiera el paciente junto con el fármaco anti-TNF α para el control de su psoriasis o artritis psoriásica.
- Tipo de reacción (cualitativa nominal): descripción del o los subtipos de psoriasis durante el cambio morfológico.
- Factores desencadenantes (cualitativa nominal): valoración de la presencia o ausencia de algún factor desencadenante en los días o semanas previos que hubiera descrito el paciente, incluyendo infecciones, situaciones de mayor estrés o nuevas medicaciones.
- Pruebas complementarias: pruebas analíticas, incluyendo hemograma, bioquímica básica y ASLO (cuantitativa discreta y continua), así como exudado faríngeo (cualitativa nominal), recogidos en los días posteriores al inicio del brote.
- Medidas iniciales (cualitativa nominal): modalidades terapéuticas o cambios realizados en el tratamiento durante el primer mes tras la aparición del cambio morfológico. Se incluyeron: incorporación de terapia tópica, terapia sistémica, modificación de la dosis o frecuencia del agente implicado y su suspensión.
- Descripción de si se suspendió el fármaco implicado (cualitativa nominal) y periodo de tiempo desde el desarrollo del brote hasta la retirada del tratamiento, medido en meses (cuantitativa continua).
- Tratamientos biológicos posteriores (cualitativa nominal): descripción de los agentes anti-TNF α o anti-p40 utilizados tras la retirada del agente implicado,

tanto por motivos relacionados con el brote como por cualquier otra razón, por ejemplo, la falta de eficacia.

- Rebrote: aparición del mismo subtipo de psoriasis que el desarrollado durante el cambio morfológico descrito durante el uso de tratamientos biológicos posteriores. Se incluyeron las variables fármaco, latencia y medidas iniciales del nuevo brote.
- Para cuantificar la eficacia del tratamiento se recogieron los siguientes índices basales, así como en la visita previa a la reacción y durante la misma: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) (0-72) y BSA (*Body Surface Area*) (0-100%) (cuantitativas continuas).

Como **grupo control** se incluyeron el resto de los pacientes de la base de datos de la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa con psoriasis moderada-grave en tratamiento con terapia anti-TNF α de nuestra área, excluyendo aquellos pacientes que hubieran recibido el tratamiento anti-TNF α durante un periodo menor a 8 semanas.

2.1.2. Grupo B. Psoriasis *de novo*.

Se realizó una búsqueda retrospectiva en la base de datos del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa, se seleccionaron todos aquellos pacientes que habían sido enviados a nuestro servicio por la aparición de lesiones cutáneas compatibles clínicamente, según dermatólogos expertos, con cualquier subtipo de psoriasis durante el tratamiento de cualquier enfermedad inmunomediada con un fármaco anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab) en el periodo

comprendido entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2012. Los **criterios de exclusión** fueron:

- Historia personal previa de cualquier subtipo de psoriasis, incluyendo pustulosis palmoplantar.
- Histología no compatible o no sugestiva de psoriasis.

De la misma manera que en los pacientes que sufrieron un cambio de morfología de la psoriasis, se estudiaron las siguientes variables: sus características sociodemográficas: edad y sexo al diagnóstico, antecedentes personales y familiares de interés, con especial mención a los antecedentes de psoriasis en familiares de primer y segundo grado. Otras variables de estudio, ya descritas en el grupo A, fueron:

- La patología de base, tratamientos previos utilizados y tiempo de evolución.
- Datos analíticos basales, ANAs y Mantoux (y Booster).
- Fármaco anti-TNF α y latencia y tratamientos concomitantes.
- Subtipo o subtipos de psoriasis desarrollados durante el brote.
- Factores desencadenantes y pruebas complementarias tras el brote.
- Medidas terapéuticas iniciales.
- Tratamientos biológicos posteriores, especialmente bloqueadores del TNF α , y aparición de rebotes.

Los **criterios de inclusión** en el grupo control fueron:

- Pacientes con patología reumatológica o enfermedad inflamatoria intestinal que hubieran realizado al menos un tratamiento con bloqueadores del TNF α .
- No haber presentado ningún brote de psoriasis, previa, durante o posterior al tratamiento.

En el caso de los pacientes con patología digestiva, tuvimos acceso a la base de datos completa e incluimos todos los pacientes para no inquirir en sesgos de selección. La elección en los pacientes reumatológicos se decidió al azar mediante emparejamiento por enfermedad basal, puesto que no era posible disponer de los datos de la población real, excluyendo aquellos pacientes que hubieran recibido el tratamiento anti-TNF α durante un periodo menor a la mediana de los casos.

2.2. ESTUDIO HISTOLÓGICO (Grupos A y B).

En la mayoría de los pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas se había tomado al menos una biopsia durante la misma. Los pacientes dieron su consentimiento escrito. Un dermatólogo y un patólogo revisaron los cortes histológicos con tinción de hematoxilina-eosina para evaluar las siguientes variantes de estudio:

- Hiperplasia epidérmica (cualitativa ordinal): que se clasificaba según estuviera ausente, fuera leve o franca.
- Presencia o ausencia de espongirosis (cualitativa nominal).
- Capa granulosa (cualitativa ordinal): disminuida de manera leve o marcada o sin alteraciones.
- Paraqueratosis (cualitativa ordinal), en el caso de estar presente si era de manera focal o generalizada.
- Agregados de neutrófilos o pústulas y su localización (cualitativa nominal).
- Dilatación vascular en dermis papilar y reticular superior (cualitativa nominal): presente o ausente.
- Presencia o ausencia de extravasación hemática (cualitativa nominal)
- Distribución del infiltrado inflamatorio en dermis (cualitativa nominal): no significativo, perivascular, liquenoide o ambos.

- Eosinófilos en el infiltrado dérmico (cualitativa ordinal): ausentes o 1-2 aislados por campo *versus* presentes de manera significativa.

La elección de los **grupos controles** se realizó mediante emparejamiento por subtipo de psoriasis. Se obtuvieron aleatoriamente de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa. Se excluyeron los especímenes de aquellos pacientes que hubieran recibido terapia sistémica previamente a la toma de la biopsia (psoriasis *guttata* y pustulosis palmoplantares sin afectación de psoriasis fuera de palmas y plantas). En cuanto a los controles de psoriasis en placas, se obtuvieron de los 32 pacientes sin tratamiento sistémico del estudio de Guinea-Viniegra *et al.* (129).

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO (Grupos A y B).

Las variables cuantitativas se presentaron como mediana y rango intercuartílico, si eran más representativas de la muestra que la media y la desviación estándar. Se presentaron los análisis estadísticos descriptivos para cada diagnóstico comparando los resultados en el grupo tratado con el grupo control correspondiente, utilizando la U de Mann-Whitney, la prueba exacta de Fisher o la chi-cuadrado según correspondiera. En el análisis estadístico las medidas procedentes del mismo paciente se trataron como medidas independientes. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

3. RESULTADOS

3.1. GRUPO A. CAMBIO DE MORFOLOGÍA DE LA PSORIASIS.

De 180 pacientes con psoriasis moderada-grave que habían sido o se encontraban siendo tratados en la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa entre 2005 y 2012 con fármacos anti-TNF α durante al menos 8 semanas (40 con infliximab, 102 con etanercept, 69 con adalimumab), se identificaron 31 pacientes (17,2%), 17 mujeres y 14 hombres, con una media de edad de 43 años (18-80 años) que habían sufrido, al menos en una ocasión, una exacerbación de su psoriasis con cambio de morfología durante el tratamiento con al menos uno de dichos fármacos. Sus características basales están recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con cambio morfológico durante la terapia anti-TNF α .

Caso	Edad (años)	Sexo	Fármaco anti-TNF α	Terapia biológica previa	Psoriasis basal	Tiempo de evolución de psoriasis (años)	Artritis psoriásica	AF de psoriasis
1	80	V	ETN		En placas	6	No	No
2	61	M	ETN	EFA	En placas	41	No	Si
3	40	V	ETN		En placas	22	No	No
4	57	V	ETN		En placas	20	Si	No
5	44	V	ETN		En placas	15	No	Si
6	66	M	ADA		En placas	26	No	Si
7	54	M	ETN	ADA	En placas	23	Si	Si
8	33	V	ETN		En placas	2	No	No
9	40	M	ETN	EFA	En placas	16	Si	Si
10	18	M	ETN		En placas	3	No	Si
11	58	M	ETN	EFA	En placas	50	No	Si
12	45	M	ADA		En placas	24	No	No
13	66	V	INF		En placas	48	No	No
14	80	M	ETN		En placas	26	Si	No
15	53	V	ETN		En placas	32	Si	Si
16	43	M	ETN		En placas Pustulosa generalizada	1	No	No
17	38	M	INF		En placas Pustulosa generalizada	7	No	No
18	76	M	ADA	ETN	En placas	22	No	No
19	21	V	INF		En placas	14	No	Si

20	25	M	ETN		En placas	18	No	Si
21	43	V	ETN		En placas	35	No	No
22	55	M	ETN		En placas	44	No	Si
23	25	V	ETN	EFA	En placas	9	No	Si
24	30	M	ETN		En placas	17	No	Si
25	34	M	ETN		En placas	21	No	No
26	22	V	ADA	BRIA	En placas	4	No	Si
27	48	V	ADA	INF	En placas	30	No	No
28	19	V	ETN		En placas	3	No	Si
29	18	M	ADA		En placas	8	No	No
30	64	M	ETN		En placas	32	No	No
31	32	V	ETN		En placas	14	No	No

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, AF: antecedentes familiares, V: varón, M: mujer, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, INF: infliximab, EFA: efalizumab, BRIA: briakinumab.

Todos los casos estaban diagnosticados de psoriasis crónica en placas antes de la utilización de cualquier fármaco anti-TNF α . Dos de ellos presentaban características clínicas también de psoriasis pustulosa. En todos ellos, su patología de base había sido resistente o había perdido eficacia a otros tratamientos sistémicos clásicos (fototerapia, retinoides, metotrexato, ciclosporina, micofenolato mofetilo) y/o a fármacos biológicos.

Veintiocho desarrollaron una psoriasis en gotas (15,5%) y 3, una eritrodermia psoriásica (1,7%). De nuestra base de datos 115 pacientes habían recibido ustekinumab (como primera, segunda, tercera o cuarta línea) y ninguno de ellos tuvo un cambio morfológico durante el tratamiento con el fármaco anti p40. Las características principales en relación con el brote con cambio morfológico se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 3. Características de la reacción en los pacientes con cambio morfológico.

Caso	Fármaco anti-TNF α	Latencia (meses)	Subtipo de psoriasis	Factores desencadenantes	Manejo inicial
1	ETN	3	Eritrodermia		Suspensión
2	ETN	0	Eritrodermia		Suspensión
3	ETN	0,5	Eritrodermia		Suspensión
4	ETN	18	<i>Guttata</i>		CS tópicos
5	ETN	3	<i>Guttata</i>		CS tópicos
6	ADA	10	<i>Guttata</i>		CS tópicos
7	ETN	24	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
8	ETN	12	<i>Guttata</i>		CS tópicos
9	ETN	2	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Adición de ciclosporina
10	ETN	6	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
11	ETN	3	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
12	ADA	2	<i>Guttata</i>	Estrés, Ibuprofeno + tetrazepam	CS tópicos. Suspensión
13	INF	12	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
14	ETN	1	<i>Guttata</i>		CS tópicos
15	ETN	3	<i>Guttata</i>		CS tópicos
16	ETN	0,5	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
17	INF	3	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Adición de ciclosporina

18	ADA	9	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
19	INF	1,5	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Adición de ciclosporina
20	ETN	7	<i>Guttata</i>	Infección respiratoria	CS tópicos. Suspensión
21	ETN	6	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Adición de fototerapia
22	ETN	3	<i>Guttata</i>		CS tópicos
23	ETN	3	<i>Guttata</i>	Estrés	CS tópicos
24	ETN	16	<i>Guttata</i>	Estrés	CS tópicos
25	ETN	9	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
26	ADA	8	<i>Guttata</i>	Infección respiratoria Ingesta de éxtasis	CS tópicos
27	ADA	5	<i>Guttata</i>		CS tópicos
28	ETN	4	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Adición de ciclosporina
29	ADA	11	<i>Guttata</i>	Infección respiratoria y antibiótico	CS tópicos. Suspensión
30	ETN	37	<i>Guttata</i>		CS tópicos. Suspensión
31	ETN	61	<i>Guttata</i>	Infección respiratoria y antibiótico	CS tópicos. Suspensión

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, INF: infliximab, CS: corticoides.

No hubo diferencias en relación a la edad, el sexo o la duración de la psoriasis ni entre sus características basales, incluido el Mantoux, entre los casos y aquellos pacientes que no habían experimentado la reacción paradójica, excepto en el porcentaje de artritis psoriásica (16,1% vs 28,9%), aunque sin significación estadística (tabla 4).

Tabla 4. Datos de los grupos con cambios morfológicos y sus controles.

	Total de cambios morfológicos	Psoriasis <i>guttata</i>	Psoriasis eritrodérmica	Controles
Número de pacientes	31	28	3	149
Edad media (rango) (años)	43 (18-80)	42 (18-80)	60 (40-80)	44 (15-81)
Varones (%)	14 (45,2)	13 (46,4)	2 (66,7)	93 (62,4)
Mujeres (%)	17 (54,8)	15 (53,6)	1 (33,3)	56 (37,6)
Terapia anti-TNFα				
ETN (%)	22 (71)	19 (67,9)	3 (100)	100*
ADA (%)	6 (19,3)	6 (21,4)	0	69*
INF (%)	3 (9,7)	3 (10,7)	0	48*
Duración media de psoriasis basal (rango) (años)	21 (1-50)	20 (1-50)	23 (6-41)	15 (3-56)

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, INF: infliximab.

* Algunos pacientes recibieron más de un agente antiTNF- α

Para averiguar si existe algún tipo de alteración morfológica que se asocie preferentemente a algún fármaco concreto, trabajamos sólo con los 31 que tienen alteraciones morfológicas, de los que 3 son eritrodermias y 28 son psoriasis *guttatas*. La tabla siguiente nos indica con qué fármaco se produce cada alteración y que porcentaje de las lesiones inducidas por un fármaco son de un tipo dado, no hallando diferencias.

Tabla 5. Análisis de la asociación entre los distintos fármacos anti-TNF α y los cambios morfológicos.

Fármaco anti-TNF α	Eritrodermia		Psoriasis <i>guttata</i>		Total
	N	%	N	%	
Infliximab	0	0,0%	3	100,0%	3
Etanercept	3	13,6%	19	86,4%	22
Adalimumab	0	0,0%	6	100,0%	6
Total	3	9,7%	28	90,3%	31

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. Chi-cuadrado =1,359; g.l.=2; p = 0,507

Para determinar si la proporción de cambios morfológicos inducidos por cada fármaco es la misma, se consideraron los 31 pacientes con cambios morfológicos y los 149 controles con psoriasis. Puesto que hay controles que habían estado en tratamiento con dos o tres anti-TNF α , se consideró para cada paciente el fármaco utilizado en primer lugar. La tabla siguiente nos indica con qué frecuencia se observaron alteraciones morfológicas y en qué porcentaje de los pacientes tratados con cada anti-TNF α . No existe evidencia de que alguno de los fármacos induzca más cambios morfológicos que otro (p = 0,161) (tabla 6)

Tabla 6. Análisis estadístico de la asociación entre los distintos fármacos anti-TNF α y el desarrollo de cambios morfológicos.

Fármaco anti-TNF α	Controles		Cambios morfológicos		Total
	N	%	N	%	
Infliximab	27	90,0%	3	10,0%	30
Etanercept	78	78,0%	22	22,0%	100
Adalimumab	44	88,0%	6	12,0%	50
Total	149	82,8%	31	17,2%	180

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. Chi-cuadrado =3,655; g.l.=2; p = 0,161

3.1.1. Cambio morfológico tipo eritrodermia (casos 1-3).

Tres pacientes (2 varones y una mujer) con una media de edad de 60 años (40-80 años) e historia de psoriasis en placas de larga evolución desarrollaron una eritrodermia psoriásica durante la terapia anti-TNF α (figura 3).

Figura 3. Placas eritemato-descamativas que afectan a prácticamente el 100% de la superficie corporal en una paciente durante el tratamiento con etanercept.



Todos ellos recibían etanercept. Ninguno describió episodios previos de eritrodermia. La media del PASI basal fue 25,4 (15,4-36) e incrementó a 37,6 (18,2-56,2). Ninguno de ellos había recibido previamente otro bloqueador del TNF α , solamente uno se había tratado con efalizumab.

La latencia máxima fue de 14 semanas y uno de ellos sufrió un empeoramiento progresivo desde la primera dosis. No se tomaron biopsias. En cuanto al manejo terapéutico y la evolución, se suspendió etanercept en los 3 casos y se sustituyó por otro fármaco biológico (infliximab, adalimumab o ustekinumab), obteniendo un rápido control de la enfermedad. El paciente que recibió infliximab posteriormente perdió eficacia y actualmente está controlado tras años con ustekinumab.

3.1.2. Cambio morfológico tipo psoriasis *guttata* (casos 4-31)

Los 28 pacientes (15 mujeres, 13 varones, con una edad media de 42 años (18-80 años)) desarrollaron un brote agudo de pequeñas placas eritemato-descamativas, clínicamente indistinguibles de una psoriasis *guttata* convencional, en áreas no afectadas por las placas de psoriasis basales (figuras 4-5), mientras que las placas previas permanecían estables lo que aparentemente descartaba una exacerbación de su patología.

Figura 4. Vista panorámica del tronco de un paciente en tratamiento con etanercept donde se observan lesiones de psoriasis en gotas en las áreas no afectadas por las placas residuales.



Figura 5. Pequeñas placas eritemato-descamativas en una paciente que recibía etanercept para una psoriasis vulgar.



Presentaron este cambio paradójico 19 de los 100 pacientes que habían sido tratados con etanercept (19%), 6 de los que habían recibido adalimumab (6/69, 8,7%) y 3 de los que habían utilizado infliximab (3/48, 6,25%). Tres de los 28 pacientes habían realizado tratamiento previamente con un agente anti-TNF α distinto al que utilizaban cuando aconteció la reacción paradójica. Uno de ellos (caso 7) presentó un cambio de morfología durante el tratamiento con etanercept y anteriormente había recibido adalimumab durante 14 meses, y otros dos casos sufrieron el brote mientras realizaban tratamiento con adalimumab y previamente habían utilizado infliximab hasta 35 meses o etanercept durante 19 meses, respectivamente (casos 27 y 18).

Hasta el momento en que desarrollaron el cambio morfológico en forma de psoriasis en gotas, la mayoría de los pacientes habían sido buenos respondedores al agente implicado. La media del PASI basal y en la visita previa a la reacción paradójica fue 20,9 (7-42) y 5,25 (0-13,8) respectivamente. La media del BSA basal y en última visita antes del brote en gotas fue 33,1 (3-83) y 10,85 (0-26).

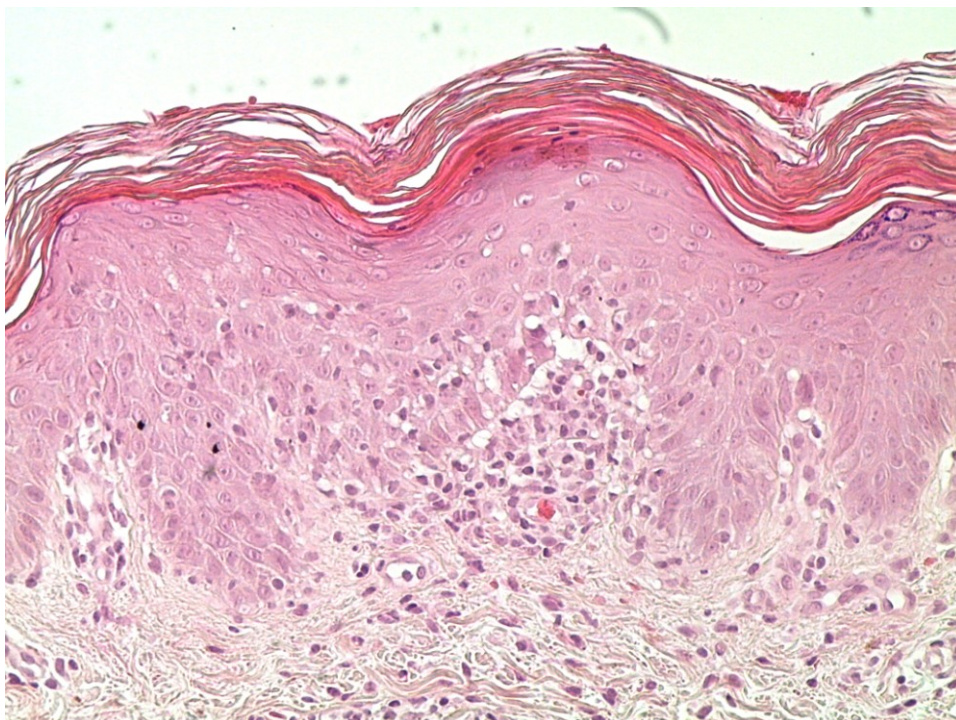
El tiempo desde el comienzo del fármaco anti-TNF α hasta la aparición de las lesiones en gotas fue muy variable, desde 4 días a 5 años. No obstante, fue menor de 6 meses en el 52% de los pacientes y menor de 12 meses en el 79%.

La mayoría de los pacientes no describieron tras la anamnesis ningún posible factor desencadenante. Tres relataron mayor estrés y otros 4 una infección respiratoria de vías altas, aunque en ningún caso habían presentado un brote de psoriasis *guttata* previamente ante situaciones de estrés o infecciones. Uno de ellos además confesó también la ingesta de drogas sintéticas los días anteriores. Durante el nuevo brote, se solicitaron a 15 de los 28 casos de psoriasis *guttata*, estudios analíticos, incluyendo

hemograma, bioquímica básica, proteína C reactiva y ASLO, además de un exudado faríngeo. En 5 pacientes se hallaron niveles elevados de ASLO, en 2 de los cuales el cultivo del exudado resultó positivo (*Streptococo beta-hemolítico* y *Streptococo viridans*). Ninguno de los 5 casos presentó síntomas de infección previa. No se ha hallado ninguna relación entre este tipo de reacciones y alteraciones analíticas durante el seguimiento de estos pacientes, incluyendo anticuerpos antinucleares que fueron positivos en 3 casos. En el 22,6% de los pacientes, la prueba de la tuberculina resultó positiva y en el momento en que ocurrió el brote todos ellos ya habían realizado o se encontraban realizando la profilaxis con isoniacida.

Se tomó al menos una biopsia durante el brote paradójico en 14 pacientes (un total de 17). Los hallazgos histológicos eran compatibles con una psoriasis en gotas convencional de acuerdo con un dermatopatólogo experto (figura 6).

Figura 6. Biopsia cutánea que muestra hiperplasia psoriasiforme junto con pequeños focos de paraqueratosis tomada de una lesión de psoriasis en gotas del abdomen de uno de nuestros pacientes.



Las variables evaluadas por un dermatólogo y un patólogo se muestran en la tabla 7. No hallamos diferencias estadísticamente significativas con los controles de psoriasis *guttata* no inducida (tabla 8).

Tabla 7. Características histológicas de las biopsias de los casos con cambio morfológico tipo psoriasis *guttata*.

Caso	Hiperplasia epidérmica	Espongiosis	Hipogranulosis	Paraqueratosis	Agregados de neutrófilos	Infiltrado dérmico	Eosinófilos	Dilatación vascular	Extravasación hemática
6	Ausente	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Presente	Ausente	Ausente
7	Marcada	Ausente	Leve	Focal	Presente	Periascular	Ausente	Presente	Ausente
9	Leve	Presente	Marcada	Focal	Presente	Liquenoide	Ausente	Presente	Ausente
10	Marcada	Presente	Leve	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Ausente
11	Leve	Presente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular y liquenoide	Ausente	Presente	Presente
15	Marcada	Ausente	Marcada	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
17	Leve	Presente	Leve	Generalizada	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Presente

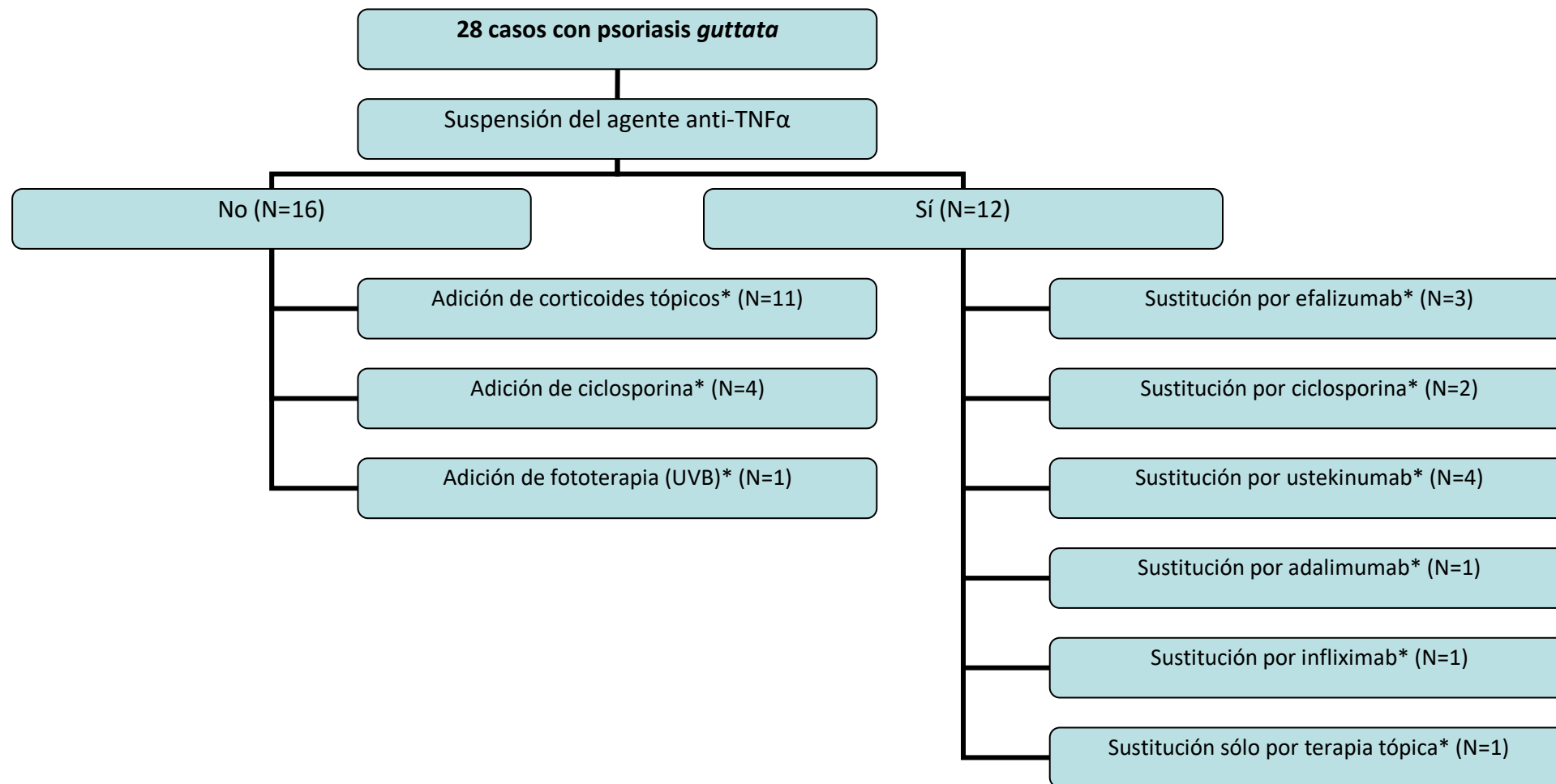
18	Leve	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Liquenoide	Presente	Presente	Ausente
19	Leve	Presente	Marcada	Generalizada	Presente	Liquenoide	Ausente	Ausente	Ausente
20	Leve	Presente	Marcada	Generalizada	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
21	Ausente	Presente	Leve	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Ausente
	Marcada	Presente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular y liquenoide	Ausente	Presente	Presente
23	Leve	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Liquenoide	Ausente	Ausente	Ausente
28	Leve	Presente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Ausente
	Leve	Presente	Marcada	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
	Leve	Presente	Marcada	Focal	Ausente	Ausente	Ausente	Presente	Ausente
31	Marcada	Presente	Marcada	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente

Tabla 8. Análisis comparativo entre las características histológicas de las biopsias de los casos y controles con psoriasis *guttata*.

		Psoriasis <i>guttata</i> como cambio morfológico (N=17)	Psoriasis <i>guttata</i> no inducida (grupo control) (N=6)
Hiperplasia epidérmica	Presente	5	1
	Leve	10	3
	Ausente	2	2
Espongiosis	Presente	12	5
	Ausente	5	1
Hipogranulosis	Presente	13	4
	Leve	0	1
	Ausente	4	1
Paraqueratosis	Focal	14	6
	Generalizada	3	0
Agregado de neutrófilos	Presente	13	4
	Ausente	4	2
Infiltrado dérmico	Perivascular	10	5
	Liquenoide	4	1
	Ambos	2	0
	Ausente	1	0
Eosinófilos	>2/campo	2	1
	Ausente	15	5
Dilatación vascular	Presente	10	5
	Ausente	7	1
Extravasación hemática	Presente	3	3
	Ausente	14	3

No existió una **estrategia terapéutica** prospectiva para el manejo de estos pacientes. La terapia tópica con corticoesteroides de alta potencia y/o análogos de la vitamina D, se recomendó como primera medida en todos los pacientes y en 11 de los 28 casos fue suficiente inicialmente. Otros 4 casos se controlaron con ciclosporina y uno con fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha, sin requerir la retirada del agente implicado. En los 12 pacientes restantes se suspendió el fármaco anti-TNF α desde el principio. Se reemplazó por efalizumab en 3 de ellos, resolviendo el brote. Otros 4

mostraron una rápida mejoría con ustekinumab, 2 con ciclosporina y otros dos tras cambiar a infliximab o adalimumab. El último mejoró sólo con la retirada de etanercept, pero al reintroducirlo, sufrió un nuevo brote de psoriasis *guttata* y en placas (figura 7). No obstante, tarde o temprano, a la mayoría de los que habían respondido inicialmente se les sustituyó el tratamiento por otro fármaco biológico.

Figura 7. Manejo de los pacientes con cambio morfológico tipo psoriasis *guttata*.

TNFα: factor de necrosis tumoral alfa, UVB: ultravioleta B, *: control del brote.

Tras la reacción paradójica, 14 pacientes que habían suspendido el fármaco por distintas causas (sustitución inicial, empeoramiento posterior...) utilizaron algún fármaco bloqueador del TNF α . Ocho de ellos sufrieron un nuevo brote de psoriasis en gotas. Todos ellos habían recibido inicialmente etanercept. El segundo brote ocurrió con el mismo fármaco en 3 ocasiones, 4 con adalimumab y uno con infliximab. Sus características se resumen en la siguiente tabla 9.

Tabla 9. Resumen de los pacientes con rebrotes de psoriasis *guttata*.

Edad (años)/ Sexo	Fármaco anti-TNF α	Latencia (meses)	Fármaco anti-TNF α tras la retirada inicial	2º brote	Otros fármacos anti-TNF α	3º brote
57/V	ETN	18	ETN	SI		
44/V	ETN	3	ADA	SI		
40/M	ETN	2	ADA	SI		
18/M	ETN	6	ADA	SI		
58/M	ETN	3	ETN	SI		
45/M	ADA	2	INF	NO		
53/V	ETN	3	INF	SI		
38/M	INF	3	ADA	NO		
76/M	ADA	9	ETN	NO		
21/V	INF	1,5	ETN	NO	ADA	NO
25/M	ETN	7	ADA	NO		
43/V	ETN	6	ETN	NO	ADA	NO
30/M	ETN	16	ETN	SI		
19/V	ETN	4	ADA	SI		

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, V: varón, M: mujer, ADA: adalimumab, ETN: etanercept, INF: infliximab.

Sin embargo, 13 pacientes recibieron ustekinumab durante una media de 20,3 meses y ninguno de ellos desarrolló un cambio morfológico.

3.2. GRUPO B. PSORIASIS *DE NOVO* (CASOS 1 A 15).

Se incluyeron 15 pacientes, 9 mujeres y 6 varones, con una media de edad de 49,93 años (31-65 años) que desarrollaron una psoriasis durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α . Sus características basales se resumen en la tabla 10.

Tabla 10. Características basales de los pacientes con psoriasis *de novo*.

Caso	Edad (años)	Sexo	Fármaco anti-TNF α	Fármacos concomitantes	Fármaco anti-TNF α previo	Patología basal	Tiempo de evolución (años)	AF de psoriasis
1	51	M	ADA	Leflunomida		AR	10	No
2	50	M	ETN			AR	8	No
3	55	M	ADA	Salazopirina		EA	26	No
4	46	V	ADA	Metotrexato	ETN	EA	16	No
5	44	M	ETN	Leflunomida		AR	7	Sí
6	44	V	ADA	Leflunomida		AR	12	No
7	57	V	INF	Azatioprina, Mesalazina		CU	8	Sí
8	61	M	ETN	Metotrexato		AR	3	No
9	31	V	INF			EC	10	No
10	53	M	ADA		INF	EC	8	Sí
11	65	M	ADA			EC	8	No
12	62	M	INF	Metotrexato		AR	10	No
13	33	V	ADA			EC	17	Sí
14	46	V	INF	Metotrexato		EA	10	No
15	51	M	INF	Metotrexato		AR	1	No

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, AF: antecedentes familiares, M: mujer, V: varón, ADA: adalimumab, ETN: etanercept, INF: infliximab, AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn.

El 26% tenía antecedentes familiares de psoriasis. Diez de los casos provenían del Servicio de Reumatología y presentaban artritis reumatoide (7 pacientes) o espondilitis anquilosante (3). Los otros 5 (4 con enfermedad de Crohn y 1 con colitis ulcerosa) habían sido derivados del Servicio de Gastroenterología de una cohorte total de 174 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con terapia anti-TNF α . Se vieron implicados los tres fármacos anti-TNF α clásicos: 5 casos recibían tratamiento con infliximab, 3 utilizaban etanercept y 7, adalimumab, a dosis estándar. Diez de los casos (66,7%) realizaba terapia concomitante con otros fármacos (5 metotrexato, 3 leflunomida, 1 azatioprina, 1 salazopirina). Dos pacientes habían utilizado previamente otros agentes bloqueadores del TNF α : un varón con infliximab había realizado previamente tratamiento con etanercept durante 26 meses y otra paciente con etanercept había recibido previamente infliximab 9 meses.

Los subtipos de psoriasis fueron dispares, incluso algunos pacientes mostraron diferentes tipos de lesiones: 9 mostraban características de psoriasis en placas (la mayoría de ellos incluyendo el cuero cabelludo); 8, pustulosis palmoplantar (figuras 8-9); 2 presentaron lesiones con morfología de psoriasis *guttata* (placas pequeñas en tronco y miembros) y 2, pustulosa generalizada. Así, en dos casos se asociaban lesiones en placas en tronco y miembros o cuero cabelludo con placas eritemato-descamativas centradas por pústulas en palmas y plantas, mientras que otros dos presentaban una psoriasis pustulosa generalizada con lesiones palmoplantares. Otros dos pacientes combinaban lesiones tipo placa en cuero cabelludo o miembros con psoriasis en gotas. Todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentaron psoriasis en placas. Por el contrario, la pustulosis palmoplantar fue el subtipo más frecuente entre los pacientes reumatológicos.

Figura 8. Imagen de pustulosis palmar de una paciente que recibía etanercept.



Figura 9. Lesiones pustulosas sobre una placa eritemato-descamativa en el talón de una paciente en tratamiento con etanercept.



En la tabla 11 se desglosan los datos y características más importantes de los pacientes que desarrollaron psoriasis *de novo*.

Tabla 11. Características de la reacción paradójica en los pacientes que desarrollaron la aparición de una psoriasis *de novo* durante el tratamiento anti-TNF α .

Caso	Fármaco anti-TNF α	Tiempo (meses)	Subtipo de psoriasis	Factor desencadenante	Manejo inicial
1	ADA	1	Pustulosis palmoplantar Pustulosa generalizada		CS tópico. Suspensión
2	ETN	6	Pustulosis palmoplantar		CS tópico. Suspensión
3	ADA	3	Pustulosis palmoplantar		CS tópico. Suspensión
4	ADA	8	Pustulosis palmoplantar		CS tópico
5	ETN	55	En placas Pustulosis palmoplantar		CS tópico. Suspensión
6	ADA	2	En placas		CS tópico. Suspensión
7	INF	33	<i>Guttata</i> En placas		CS tópico
8	ETN	11	Pustulosis palmoplantar Pustulosa generalizada	Infección respiratoria	CS tópico. Suspensión
9	INF	2	En placas	Infección respiratoria y urinaria	CS tópico

10	ADA	33	<i>Guttata</i> En placas	CS tópico
11	ADA	10	En placas	CS tópico
12	INF	4	En placas Pustulosis palmoplantar	CS tópico
13	ADA	1	En placas	CS tópico
14	INF	64	En placas	CS tópico
15	INF	4	Pustulosis palmoplantar	CS tópico. Suspensión

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, INF: infliximab, CS: corticoides.

El periodo desde la primera administración del fármaco hasta la aparición de las lesiones cutáneas fue muy variable, desde 1 a 64 meses. En el 73% de los pacientes la latencia fue menor de 11 meses, con una media de 18,9 semanas. Solo 2 pacientes refirieron posibles factores desencadenantes (infección respiratoria e infección urinaria). En ambos casos, la anamnesis y las pruebas complementarias, descartaron razonablemente otras razones que pudieran desencadenar las lesiones cutáneas.

El análisis de los datos de los casos y sus respectivos controles según su patología de base no halló diferencias significativas. Se resume en la siguiente tabla 12.

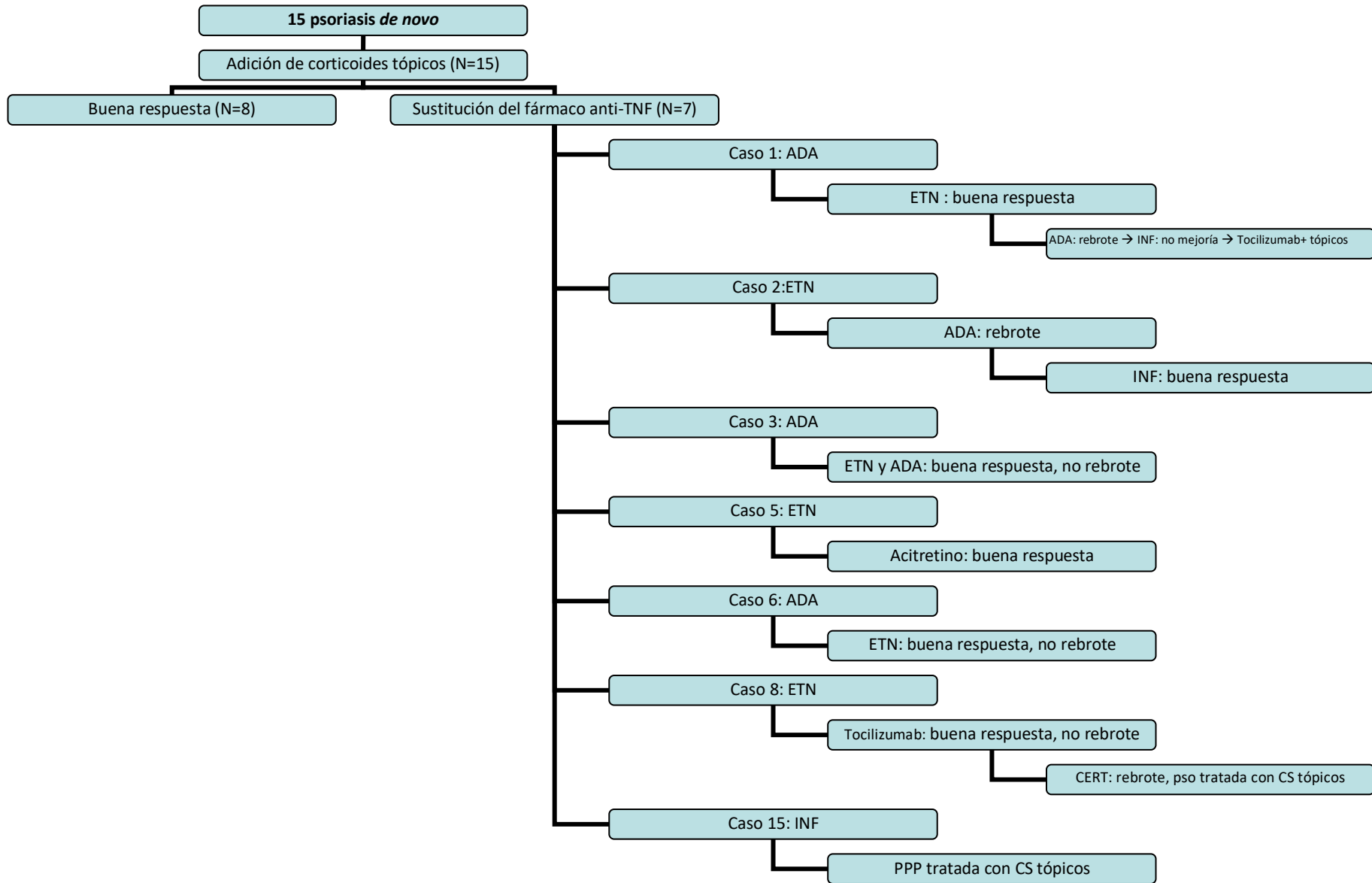
Tabla 12. Resumen comparativo de los casos con psoriasis *de novo* y sus controles.

	Total Pso <i>de novo</i>	Pso <i>de novo</i> con AR	Controles con AR	Pso <i>de novo</i> con EA	Controles con EA	Pso <i>de novo</i> con EII	Controles con EII
Número de pacientes	15	7	23	3	7	5 (4EC, 1CU)	169 (132EC, 37CU)
Edad media (rango) (años)	49,9 (31-65)	51,1 (44-62)	59,7 (32-87)	49 (46-55)	57,7 (38-76)	47,8 (31-65)	44,7 (17-86)
Varones (%)	6 (40)	1 (14,3)	4 (17,4)	2 (66,7)	6 (85,7)	3 (60)	87 (51,5)
Mujeres (%)	9 (60)	6 (85,7)	19 (82,6)	1 (33,3)	1 (14,3)	2 (40)	82 (48,5)
Duración media de patología basal (rango) (años)	10,3 (1-26)	7,3 (1-12)	12,9 (3-31)	17,3 (10-26)	15,1 (7-32)	10,2 (8-17)	11,1 (0-36)
Fármaco anti-TNFα							
ADA (%)	7 (46,7)	2 (28,6)	14 (60,9)	2 (66,7)	2 (28,6)	3 (60)	95 (56,2)
ETN (%)	3 (15)	3 (42,9)	8 (34,8)	0	3 (42,9)	0	0
INF (%)	5 (33,3)	2 (28,6)	4 (17,4)	1 (33,3)	4 (57,4)	2 (40)	104 (61,5)
CERT (%)	0	0	1 (4,3)	0	0	0	0
Subtipo de psoriasis							
En placas (%)	9 (60)	3 (42,9)		1 (33,3)		5 (100)	
PPP (%)	8 (53,3)	6 (85,7)		2 (66,7)		0	
Guttata (%)	2 (13,3)	0		0		2 (40)	
PPG (%)	2 (13,3)	2 (28,6)		0		0	
Fármacos concomitantes (%)	9 (60)	5 (83,3)	21 (91,3)	3 (100)	5 (71,4)	1 (20)	95 (56,2)

Pso: psoriasis, PPP: pustulosis palmoplantar, PPG: psoriasis pustulosa generalizada, AR: artritis reumatoide, EA: espondilitis anquilosante, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, EC: enfermedad de Crohn, CU: colitis ulcerosa, TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, ADA: adalimumab, ETN: etanercept, INF: infliximab, CERT: certolizumab.

El manejo de estas reacciones fue diferente según el caso, dependiendo de la severidad de las lesiones cutáneas y/o la respuesta de la enfermedad de base al tratamiento de acuerdo con la opinión del departamento de Reumatología o Digestivo. En todos los casos se comenzó terapia tópica con análogos de la vitamina D y/o corticoesteroides. Junto con esta medida, en 7 pacientes se suspendió de manera inicial el agente implicado. En 5 de ellos, el tratamiento se sustituyó por otro agente bloqueador del TNF α . En los tres pacientes que recibían etanercept, se retiró el fármaco. En un caso fue sustituido por adalimumab, durante el cual se produjo un nuevo brote que respondió posteriormente a infliximab. En otro de los casos, se añadió acitretino para el control de la psoriasis en placas y pustulosis palmoplantar. La última, que previamente había presentado una psoriasis pustulosa junto con pustulosis palmoplantar, sufrió un brote tras un mes en tratamiento con certolizumab, en forma de placas eritemato-pustulosas fuera de palmas y plantas. Por el momento, continúa con certolizumab y tratamientos tópicos para la psoriasis. En otros 3 casos con adalimumab se suspendió el fármaco. En dos pacientes se consiguió la remisión del cuadro cutáneo y tras la reintroducción del mismo u otros bloqueadores del TNF α no ha existido rebrote tras más de 20 meses. En cambio otra de las pacientes con psoriasis pustulosa, recibió tratamiento posterior con infliximab, etanercept y adalimumab y las lesiones persisten. La última de las pacientes en las que se suspendió el tratamiento, recibía infliximab y las lesiones han regresado. En los 8 pacientes (4 con infliximab y 4 con adalimumab) que continuaron con el agente implicado, el tratamiento tópico ha conseguido una respuesta satisfactoria, alcanzando la remisión total o parcial de las lesiones cutáneas. El siguiente algoritmo resume el manejo de estos pacientes.

Figura 10. Algoritmo de manejo terapéutico de los pacientes con psoriasis *de novo*.



TNF: factor de necrosis tumoral, ADA: adalimumab, ETN: etanercept, INF: infliximab, CERT: certolizumab, CS: corticoides.

En el estudio histológico, se obtuvieron 21 biopsias de 13 de los pacientes con psoriasis *de novo* (psoriasis en placas: 6 pacientes, 8 biopsias; pustulosis palmoplantar: 7 pacientes, 10 biopsias, *guttata*: 1 biopsia de un paciente; pustulosa generalizada: 1 caso con 2 biopsias) (figuras 11-12).

Figura 11. Imagen histológica de biopsia de psoriasis en placas que muestra hiperplasia epidérmica, paraqueratosis y dilatación vascular en dermis papilar.

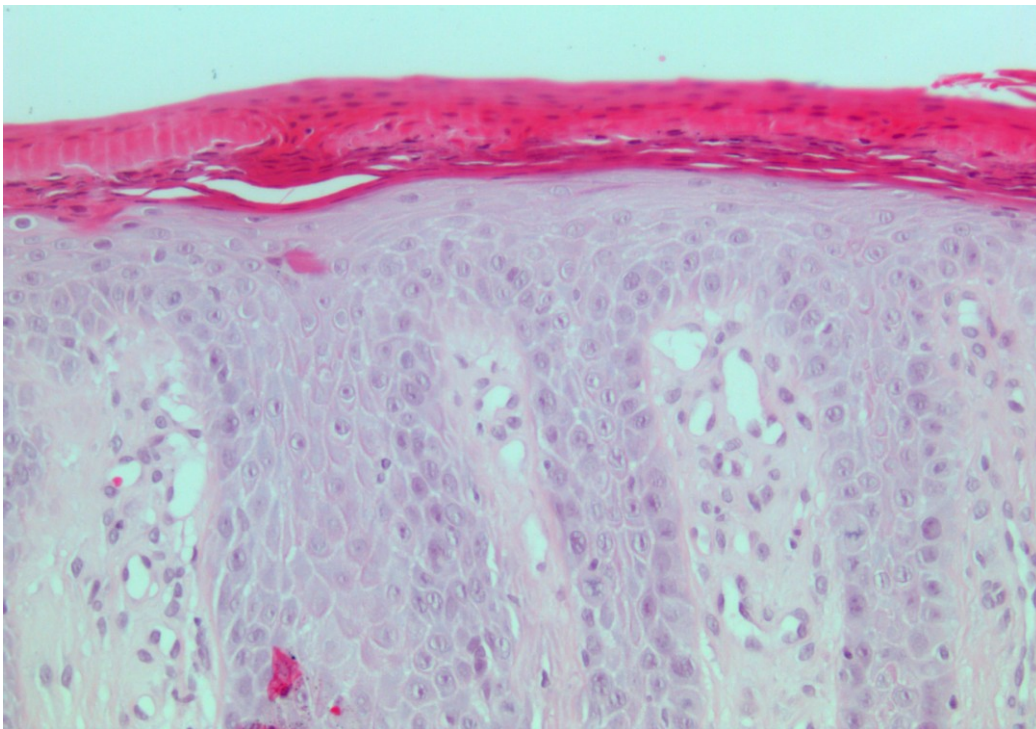
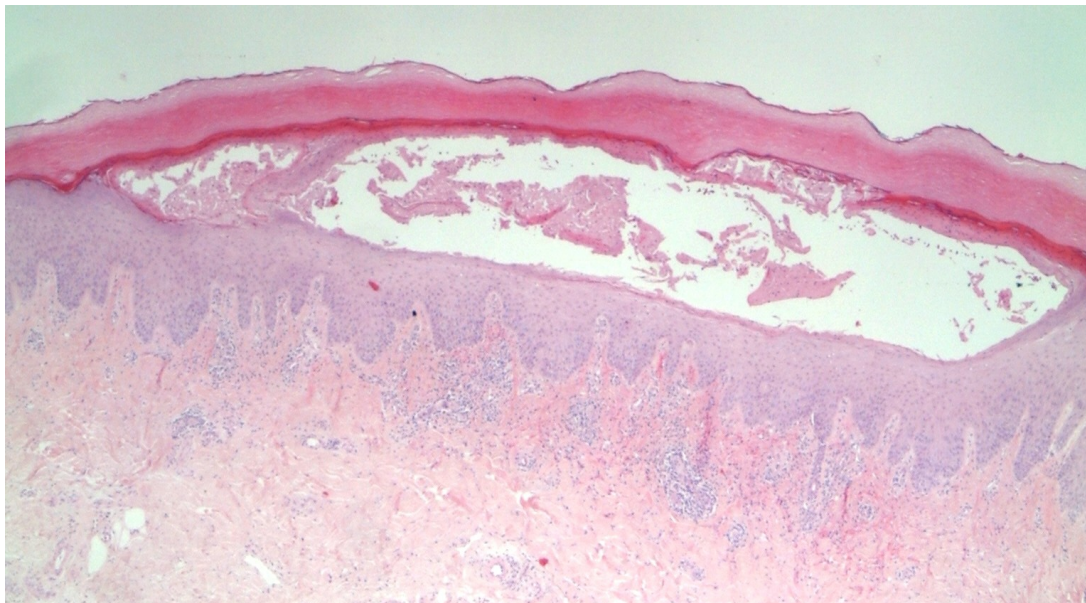


Figura 12. Vista panorámica de biopsia de planta de pie que muestra una pústula intraepidérmica, hiperplasia epidérmica e infiltrado dérmico perivascular.



Los resultados de las variables analizadas en las biopsias de estos pacientes se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 13. Características histológicas de los pacientes con psoriasis *de novo*.

Caso	Subtipo de psoriasis	Hiperplasia epidérmica	Espongiosis	Hipogranulosis	Paraqueratosis	Agregados de neutrófilos	Infiltrado dérmico	Eosinófilos	Dilatación vascular	Extravasación hemática
1	Placas	Marcada	Presente	Marcada	Generalizada	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
2	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Liquenoide	Ausente	Presente	Presente
	Pustulosis palmoplantar	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Presente
3	Pustulosis palmoplantar	Leve	Presente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Ausente
	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Presente
4	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Presente	Ausente	Generalizada	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
5	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Presente	Ausente	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
6	Placas	Marcada	Ausente	Leve	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
	Placas	Marcada	Presente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente

7	Placas	Marcada	Presente	Marcada	Generalizada	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
	Placas	Leve	Presente	Marcada	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
8	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Ausente	Ausente	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Ausente	Presente
	Pustulosa generalizada	Ausente	Ausente	Ausente	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Presente
	Pustulosa generalizada	Marcada	Ausente	Leve	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Presente
9	Placas	Marcada	Ausente	Leve	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
10	<i>Guttata</i>	Leve	Presente	Marcada	Focal	Ausente	Perivascular	Presente	Presente	Ausente
	Placas	Marcada	Presente	Leve	Focal	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
11	Placas	Marcada	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
12	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Presente	Marcada	Generalizada	Presente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Ausente	Ausente	Generalizada	Ausente	Perivascular	Ausente	Presente	Ausente
15	Pustulosis palmoplantar	Marcada	Ausente	Marcada	Focal	Presente	Perivascular y liquenoide	Ausente	Presente	Ausente

Para el análisis estadístico se tomaron sólo los pacientes con psoriasis en placas y pustulosis palmoplantar debido al pequeño número muestral del resto de subtipos. Los controles fueron 8 biopsias de psoriasis en placas no inducida y 13 de pustulosis palmoplantar. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 14).

Tabla 14. Análisis comparativo de los hallazgos histológicos en pacientes con psoriasis *de novo* y sus controles (psoriasis en placas y pustulosis palmoplantares)

		Psoriasis en placas <i>de novo</i>	Psoriasis en placas no inducidas (controles)	Pustulosis palmoplantar <i>de novo</i>	Pustulosis palmoplantar no inducidas (controles)
Número de pacientes		6	8	7	13
Número de biopsias		8	8	10	13
Hiperplasia epidérmica	Presente	7	6	8	13
	Leve	1	2	1	0
	Ausente	0	0	1	0
Espongiosis	Presente	5	6	4	8
	Ausente	3	2	6	5
Hipogranulosis	Presente	5	6	5	5
	Leve	3	1	0	3
	Ausente	0	1	5	5
Paraqueratosis	Focal	6	4	6	5
	Generalizada	2	2	3	1
	Ausente	0	2	1	7
Agregado de neutrófilos	Presente	3	7	10	13
	Ausente	5	1	0	0
Infiltrados dérmicos	Perivascular	8	6	8	8
	Liquenoide	0	0	1	2
	Ambos	0	1	1	3
	Ausente	0	1	0	0
Eosinófilos	>2/campo	0	1	0	1
	Ausente	8	7	10	12
Dilatación vascular	Presente	8	4	8	10
	Ausente	0	4	2	3
Extravasación hemática	Presente	0	0	4	2
	Ausente	8	8	6	11

En las siguientes tablas, se objetiva como etanercept efectivamente induce más cambios morfológicos e infliximab más psoriasis *de novo* que los que cabría esperar si el tipo de alteración no estuviese asociado al tratamiento.

Tabla 15. Estudio comparativo de los casos *de novo* versus cambio morfológico con etanercept e infliximab.

	Cambios morfológicos		Psoriasis <i>de novo</i>		Total
	N	%	N	%	
Infliximab	3	37,5%	5	62,5%	8
Etanercept	22	88,0%	3	12,0%	25
Total	25	75,8%	8	24,2%	33

Prueba exacta de Fisher; $p = 0,010$

Si se comparan etanercept y adalimumab se llega a la misma conclusión: etanercept induce más cambios morfológicos y adalimumab más psoriasis *de novo*.

Tabla 16. Estudio comparativo de los casos *de novo* versus cambio morfológico con adalimumab y etanercept.

	Cambios morfológicos		Psoriasis <i>de novo</i>		Total
	N	%	N	%	
Adalimumab	6	46,2%	7	53,8%	13
Etanercept	22	88,0%	3	12,0%	25
Total	28	73,7%	10	26,3%	38

Prueba exacta de Fisher; $p = 0,016$

4. DISCUSIÓN.

Paradójicamente a lo que cabía esperar debido a la eficacia demostrada de la terapia anti-TNF α en pacientes con psoriasis moderada-grave; se han publicando en la literatura médica casos de aparición de diferentes subtipos clínicos de psoriasis o reacciones psoriasiformes y del agravamiento con o sin cambio de morfología de una psoriasis previa durante el tratamiento con agentes biológicos, especialmente, anti-TNF α , por diversas enfermedades inflamatorias crónicas. En una revisión sobre los efectos adversos cutáneos de la terapia anti-TNF α , Moustou *et al.* señalaron que existía una asociación fuerte entre ambas, basándose en varios criterios como el tipo de estudios publicados, el número de agentes anti-TNF α implicados, el tipo de patología inflamatoria de base o la evolución tras la retirada o reintroducción del fármaco (32).

4.1. GRUPO A. CAMBIO DE MORFOLOGÍA DE LA PSORIASIS.

La mayor parte de los pacientes de nuestra serie son casos diagnosticados de psoriasis en placas que durante el tratamiento con un fármaco anti-TNF α desarrollaron la aparición de lesiones en gotas en áreas corporales libres de enfermedad, que fueron confirmadas por dermatólogos de nuestro servicio. Se han visto implicados los tres agentes anti-TNF α clásicos: infliximab, adalimumab y etanercept, siendo éste último el más frecuente en este tipo de reacciones de cambio de morfología de una psoriasis previa, si bien, no existen diferencias estadísticamente significativas en ellos. No obstante, nuestros datos revelan que etanercept induce más cambios morfológicos e infliximab y adalimumab más psoriasis de nueva aparición. Además, en nuestra práctica clínica hemos observado esta misma reacción en algunos pacientes tratados con efalizumab, similares al caso de Balato *et al.* (114). No obstante, no han sido incluidos

en esta serie debido a la retirada de dicho fármaco y a que su mecanismo de acción es diferente al de los bloqueadores del TNF α . Junto a casos de psoriasis en gotas, se han descrito el desarrollo de lesiones psoriasiformes pustulosas palmoplantares o agravamiento de su patología en relación al uso de efalizumab en pacientes con psoriasis (115-117). Por lo que, algunos autores postulan que este fenómeno es en realidad un efecto inmunoterapéutico más amplio que meramente un efecto de clase por anti-TNF α (35).

El periodo de latencia es muy variable desde días en casos de eritrodermia a varios años en casos de algunas psoriasis *guttatas*, lo que conlleva que sea más complicado establecer que se trate de una relación causal. Sin embargo, más de la mitad de los casos se produjeron en un periodo menor a 6 meses desde el inicio del fármaco.

La etiopatogenia de la exacerbación de la psoriasis durante el tratamiento con anti-TNF α es desconocida. Se han postulado diversas explicaciones como la disrupción del balance entre el TNF α y el IFN α , la activación de linfocitos T reactivos, el curso natural de la enfermedad o infecciones (32-35). A este respecto, no hemos encontrado ningún otro factor que pudiera estar implicado de manera significativa en su desarrollo. En la mayor parte de los casos no ha existido otro factor asociado de tipo infeccioso, emocional, medicamentoso o analítico durante el episodio. En aquellos en los que existía un posible factor desencadenante, la edad media fue menor que en el resto de pacientes. Al igual que en los casos de psoriasis *guttata* sin relación con la terapia anti-TNF α .

En una completa revisión de reacciones psoriasiformes paradójicas de la literatura, Ko *et al.* identificaron 127 casos publicados de inducción o exacerbación de psoriasis con fármacos anti-TNF α , de los cuales sólo el 6,9% presentaba psoriasis como diagnóstico primario, aunque no especifican si existía cambio morfológico. Ocho de esos casos se

relacionaban con etanercept, uno con infliximab y no hallaron ninguno durante el tratamiento con adalimumab (35). Estos resultados son similares a los nuestros en cuanto que etanercept fue el agente más implicado. Si bien, los datos de esa revisión no son recientes y contienen sesgos de inclusión y publicación. No incluyen todos los casos publicados hasta el momento y, basados en nuestra experiencia y en la prevalencia de este fenómeno, podríamos aventurarnos a afirmar que no se publican todos los casos existentes.

La evolución de estos pacientes es variable. En los tres casos de eritrodermia psoriásica fue necesario suspender el fármaco para el control de la enfermedad por otro agente biológico. En cuanto a los pacientes con psoriasis en gotas, 11 de los 28 casos se resolvieron añadiendo corticoides tópicos. Catorce pacientes utilizaron posteriormente de nuevo algún fármaco bloqueador del TNF α y 8 de ellos sufrieron un nuevo rebrote.

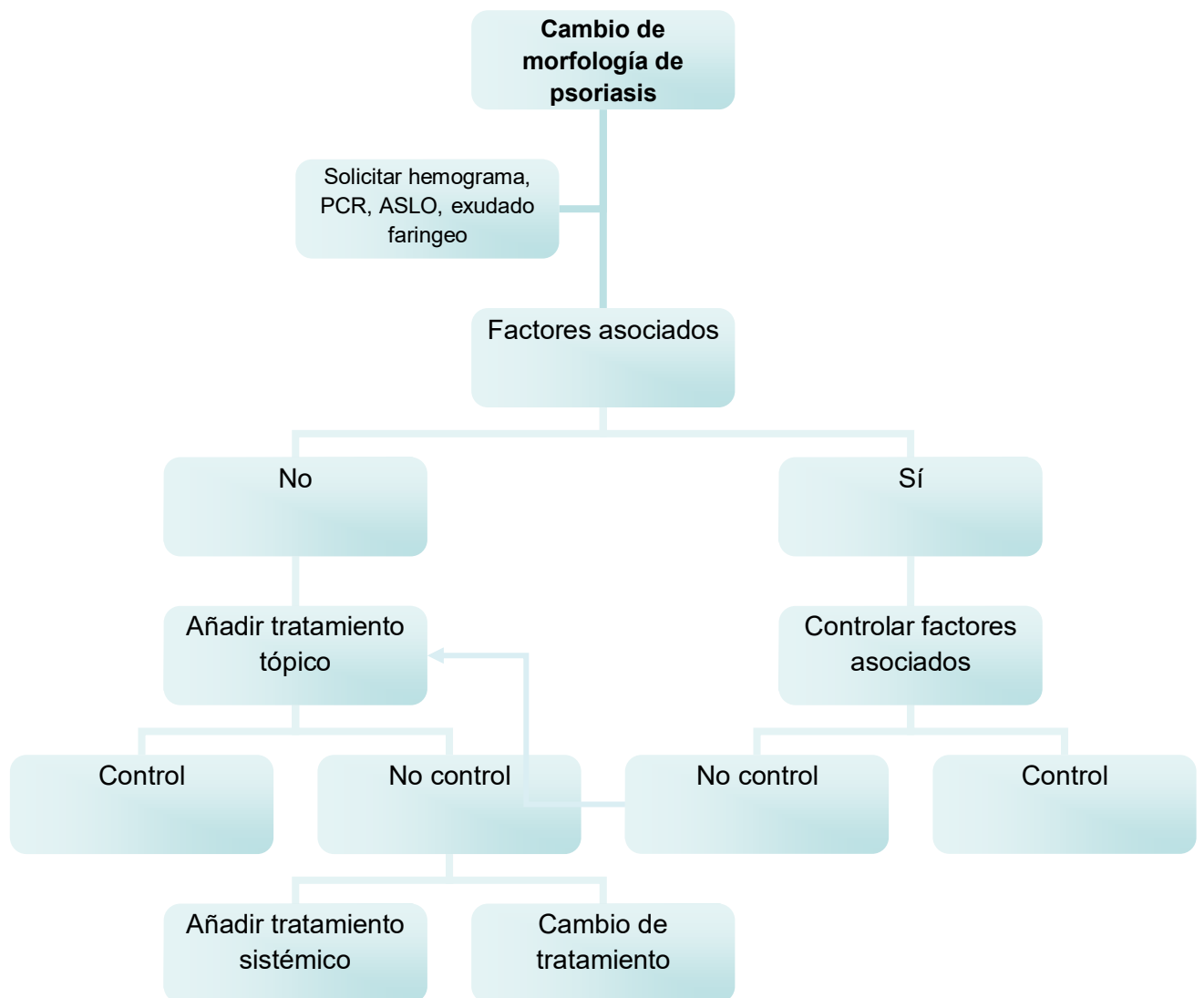
Es difícil encontrar en la literatura dermatológica casos de exacerbación de una psoriasis con cambio en su morfología con agentes biológicos. Goiriz *et al.* describieron 6 casos, que sirvieron de base al presente trabajo, que desarrollaron una psoriasis *guttata* durante el tratamiento con anti-TNF α por una psoriasis vulgar o pustulosa (46). No se ha publicado ningún caso de eritrodermia psoriásica.

En nuestra práctica clínica no hemos hallado ningún caso de aparición de una psoriasis pustulosa palmoplantar en pacientes con otros subtipos de psoriasis. Mössner *et al.* publicaron 5 pacientes que habían desarrollado una pustulosis palmoplantar durante o después del tratamiento con infliximab por una psoriasis en placas y postularon que pudiera deberse a la inmunomodulación que conlleva el tratamiento con anti-TNF α (47). Collamer *et al.* hallaron en su revisión que 13 de 207 casos habían desarrollado una exacerbación de una psoriasis previa, el 85% de ellos con cambio morfológico (30%

psoriasis palmoplantar, 53% psoriasis *guttata*, 2 otro subtipo sin precisar) y en la mayoría etanercept estaba implicado (34). La prevalencia de este tipo de reacción paradójica en nuestra serie fue de 17,2%, siendo mayor con etanercept aunque no estadísticamente significativo.

Nuestra experiencia clínica nos hace pensar que este tipo de reacciones suceden con mayor frecuencia de lo que aparece en la literatura, por lo que creemos necesario establecer un protocolo de manejo terapéutico (figura 13). A este respecto, debemos hacer una distinción entre los pacientes que desarrollan una eritrodermia psoriásica de aquellos en los que, de manera súbita, aparecen lesiones de psoriasis *guttata*. En el primer caso, nosotros recomendamos sustituir el fármaco implicado por otro, sin excluir aquellos con un mecanismo de acción similar, especialmente aquellos que han demostrado una respuesta más rápida (ciclosporina, infliximab o ustekinumab). Por otro lado, en los casos con psoriasis en gotas, debido a que la mayoría no son graves, preferimos mantener el mismo tratamiento a la dosis adecuada y prescribir tratamiento tópico. Si esta medida no fuera suficiente para controlar el brote, sería posible añadir ciclosporina o reemplazar el primer fármaco por otro, evitando preferiblemente los anti-TNF α debido a que tanto en nuestra serie como en la literatura se observa la posibilidad de nuevos brotes con el mismo o distintos fármacos anti-TNF α . No obstante, la mayoría de nuestros pacientes, han sufrido una única exacerbación con cambio de morfología durante el seguimiento.

Figura 13. Manejo terapéutico de los pacientes que sufren un cambio de morfología de psoriasis durante el tratamiento con anti-TNF α .



En relación a los **hallazgos histológicos**, la mayoría de los casos descritos en la literatura no tienen confirmación histológica. El presente trabajo contribuye con un completo análisis a confirmar que las reacciones psoriasiformes paradójicas no difieren de la psoriasis no inducida.

Histológicamente, las lesiones cutáneas psoriasiformes mostraron hallazgos típicos de psoriasis como hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, infiltrados linfocitarios inflamatorios, capilares dilatados o pustulosis intraepidérmica. De acuerdo con lo publicado por algunos autores no diferían de los controles. En otro trabajo, expusieron que el análisis inmunohistoquímico de las reacciones paradójicas para tinción de linfocitos T y B, macrófagos, el RNA mensajero del IFN y del TNF α y el factor de crecimiento vascular endotelial era indistinguible de la psoriasis convencional. Las biopsias cutáneas de los pacientes que sufrieron un empeoramiento paradójico durante la terapia anti-TNF α eran también similares o idénticas a las biopsias previas al inicio del fármaco implicado (34,38).

Sin embargo, otros autores consideraron que existen algunas diferencias como la existencia de un infiltrado liquenoide, queratinocitos necróticos o espongiosis con edema epidérmico en algunos casos (60).

A la vista de nuestros resultados, en los que no hallamos diferencias estadísticamente significativas comparando con psoriasis no inducidas, postulamos que las reacciones psoriasiformes paradójicas son verdaderas psoriasis desde un punto de vista clínico e histológico.

Hasta lo que sabemos, nuestra serie es la más larga concerniente a casos de reacciones psoriasiformes tipo cambio morfológico. Contribuimos con un estudio comparativo y un riguroso estudio histológico, que presenta las siguientes limitaciones:

- a) El limitado número de pacientes hace complicado establecer conclusiones definitivas.
- b) La falta de datos o biopsia cutánea de algunos casos.
- c) Los controles histológicos fueron poco numerosos debido a que habitualmente la psoriasis *guttata* es una entidad de la que no suele solicitarse estudio histológico.

4.2. GRUPO B. PSORIASIS *DE NOVO*.

La mayoría de los casos publicados correspondían inicialmente a psoriasis *de novo*, especialmente pacientes con patología reumatológica, en primer lugar artritis reumatoide, que en las series variaba entre 42,5 y 50,4% (34,35), siendo similar en nuestro trabajo en los que el 40% tenía artritis reumatoide. Los estudios publicados describen una prevalencia entre el 0,6 y el 5,3%, dependiendo de la población estudiada (39,49). En los últimos años, las series de casos en revistas de gastroenterología están aumentando sustancialmente. En los estudios que incluyen sólo pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la prevalencia se encuentra entre el 1,6-5% (41,53,54,62). En nuestra serie, es del 2,96% en los casos con patología digestiva. Sin embargo, con nuestros datos no fue posible establecer la prevalencia en la cohorte reumatológica.

El periodo de latencia de este tipo de reacción paradójica es muy variable (34,35, 41,63). Algunos autores como Chen *et al.* concluyeron que los pacientes en tratamiento con etanercept tenían una latencia menor. En los 25 pacientes incluidos en esa revisión, la media fue de 3,5 meses desde el inicio del tratamiento (55). Ko *et al.* describieron este hecho también, aunque el 22,9% de los casos incluidos en este artículo que recibían

etanercept sufrieron una exacerbación en lugar de una psoriasis *de novo* (35). Por el contrario, nuestros 3 casos tratados con etanercept tuvieron latencias de 6, 11 y 55 semanas.

El subtipo de psoriasis inducida es variable, siendo los fenotipos más frecuentes la psoriasis en placas que desarrollaron 9 de nuestros casos y la pustulosis palmoplantar en 8. La pustulosis palmoplantar es el subtipo más prevalente en las series más largas y en las revisiones (9,35,39). Adalimumab es el fármaco que más comúnmente se relaciona con pustulosis palmoplantar. Más de la mitad de las reacciones paradójicas descritas con este agente desarrollaron este subtipo de psoriasis. El hecho de que la incidencia de pustulosis palmoplantar como psoriasis paradójica por anti-TNF α sea el doble de la incidencia que la población general con psoriasis, podría sugerir que existiera una alteración del TNF α en las glándulas ecrinas en algunos individuos predispuestos (56). Sin embargo, en series recientes que incluyen sólo casos con enfermedad inflamatoria intestinal el subtipo más frecuente fue la psoriasis en placas (41,53,54). En nuestra serie, los 5 pacientes con patología digestiva desarrollaron psoriasis en placas y 2 de ellos, también psoriasis en gotas. No obstante, debido al pequeño tamaño de la muestra no podemos obtener conclusiones significativas.

En el presente estudio, adalimumab fue el agente más implicado en las reacciones paradójicas en forma de psoriasis de nueva aparición. De esta manera, nuestros resultados coinciden con los de Harrison *et al.* (49). Sin embargo, muchas revisiones refieren que infliximab es el agente más prevalente, seguido por etanercept y adalimumab (34,35), lo que creemos se deba a la proporción de uso de cada fármaco. En la misma línea, en las revisiones exclusivas de pacientes con patología digestiva, los resultados Cullen *et al.*, que incluían 30 casos propios más 120 publicados en la literatura, mostraron que el 79% recibía infliximab; el 17% adalimumab y el 4% de los

casos, certolizumab (39). Guerra *et al.* no hallaron diferencias en la incidencia entre infliximab y adalimumab en su cohorte de 5725 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (53). Cabe destacar que etanercept no está aprobado como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Nuestro estudio incluyó 2 casos con infliximab y 3 con adalimumab, lo que supone una prevalencia del 2,1% y el 4,1%, respectivamente. Sin embargo, dadas las limitaciones en el número de muestra, no podemos confirmar la prevalencia exacta de este fenómeno.

Al igual que en la mayoría de las series, en la nuestra, el 60% de los casos recibía otra terapia concomitante como metotrexato o azatioprina, y no se hallaron diferencias con los controles, por lo que estamos de acuerdo con la mayor parte de los autores en que estos fármacos no son capaces de prevenir este tipo de reacciones psoriasiformes paradójicas (34,39,41).

En cuanto a los factores etiopatogénicos del desarrollo de la psoriasis *de novo* durante la terapia anti-TNF α , se recogen en la literatura los que anteriormente se han enumerado en los casos de exacerbación de una psoriasis previamente existente con cambio morfológico. Además, existe la posibilidad de un error del diagnóstico inicial (63). En nuestra serie, tras el debut de la psoriasis una de las pacientes diagnosticada como artritis reumatoide/poliartritis fue reevaluada creyendo el servicio de reumatología que pueda tratarse de una artritis psoriásica. Como factores asociados, sólo 2 de los pacientes padecieron una infección previa de vías respiratorias altas o una infección urinaria. Otros estudios han identificado el hábito tabáquico como factor predictivo de desarrollo de reacciones psoriasiformes, de la misma manera que se conoce que es un factor de riesgo para psoriasis convencional no inducida (53,54,65).

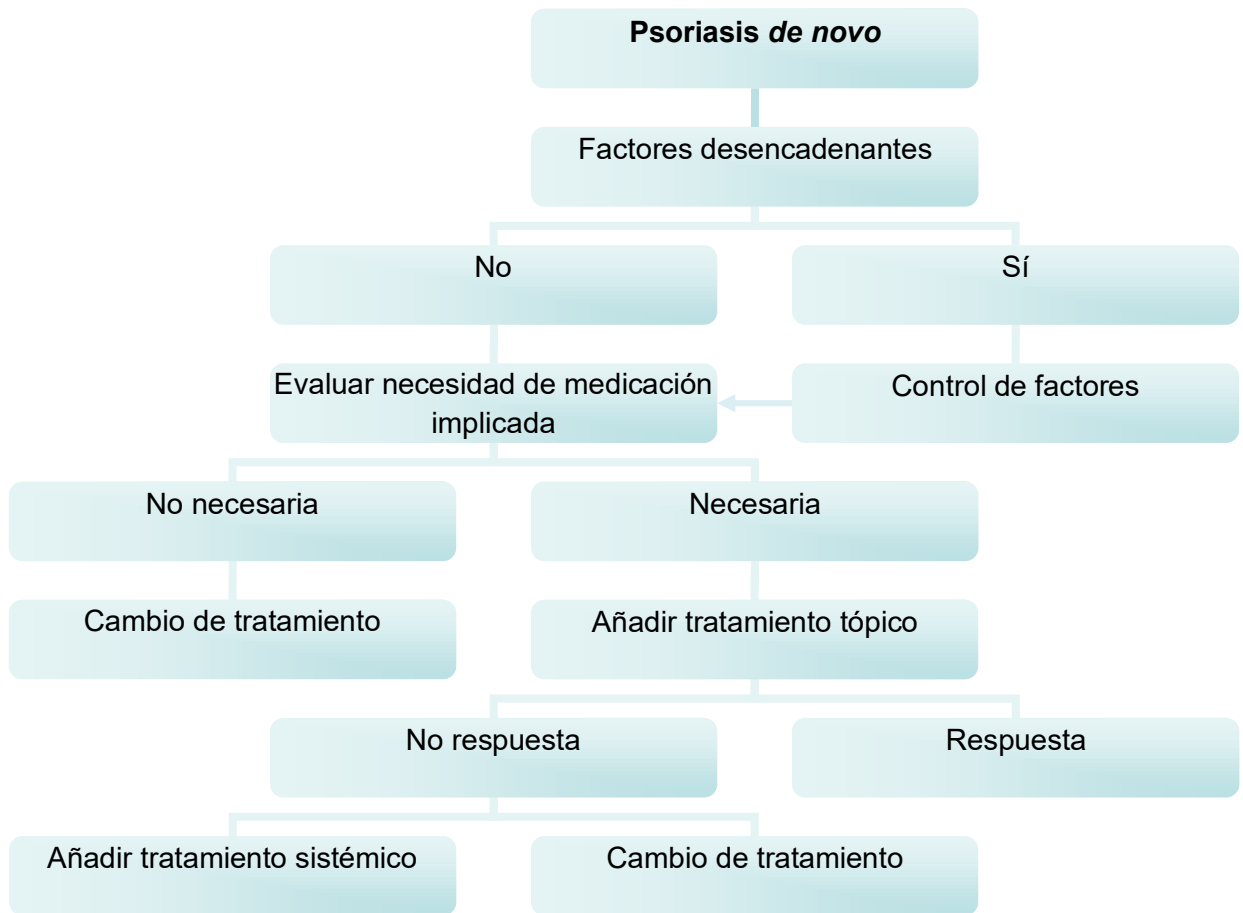
El manejo de estos pacientes no ha sido bien establecido. En una reciente revisión sobre psoriasis inducida, el núcleo principal de la terapia consiste en suspender el fármaco

anti-TNF α (63); no obstante, en casos no-agudos o leve-moderados, los tratamientos tópicos deberían ser la medida inicial (39,45,53). Otros autores concluyeron que aunque algunos casos sean capaces de controlar la psoriasis continuando con la terapia anti-TNF α , aquellos casos a los que se les retira alcanzan tasas de respuesta completa más altas (51,66). Tillack *et al.* trataron a pacientes con enfermedad de Crohn que desarrollaron psoriasis *de novo* graves durante la terapia anti-TNF α con ustekinumab, que fue muy efectivo (65).

Basándonos en nuestra limitada experiencia clínica en casos con psoriasis *de novo*, sugerimos que la mejor opción sería no reemplazar el fármaco si la enfermedad basal ha obtenido una adecuada respuesta y esperar hasta comprobar si el tratamiento tópico puede resolver o controlar la psoriasis. En caso contrario, se debería sustituir el fármaco implicado por otro tratamiento.

A propósito de si otro fármaco anti-TNF α puede ser empleado, a la vista de nuestros resultados tanto en psoriasis *de novo* como en los cambios de morfología, coincidimos con aquellos autores que defienden que se trata de un efecto adverso o asociado de clase (63) y recomendamos la sustitución por agentes con diferente mecanismo de acción (figura 14).

Figura 14. Manejo terapéutico de los pacientes que desarrollan una psoriasis de novo durante la terapia anti-TNF α .



En relación al **estudio histológico**, a diferencia de otros autores, en nuestra serie se realizó biopsia a la mayoría de los pacientes, habiéndose confirmado el diagnóstico de psoriasis y/o pustulosis palmoplantar.

Histológicamente, las lesiones cutáneas psoriasiformes mostraron hallazgos típicos de psoriasis como hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, infiltrados linfocitarios inflamatorios, capilares dilatados o pustulosis intraepidérmica. De acuerdo con lo publicado por algunos autores no diferían de los controles. En otro trabajo, expusieron que el análisis inmunohistoquímico de las reacciones paradójicas para tinción de linfocitos T y B, macrófagos, el RNA mensajero del interferón y del TNF α y el factor de crecimiento vascular endotelial era indistinguible de la psoriasis convencional (38).

Laga *et al.* evaluaron el espectro histológico de las reacciones psoriasiformes asociadas con terapia anti-TNF α en 16 biopsias de 9 pacientes reumatológicos. Describieron diversos hallazgos histológicos, incluyendo dermatitis liquen plano-*like*, foliculitis pustulosa estéril o dermatitis psoriasiforme, y concluyeron que la correlación clínico-patológica es crucial para obtener el diagnóstico en este tipo de reacciones (60).

Nuestros resultados muestran que si bien no todas las biopsias muestran los mismos hallazgos histológicos, si eran compatibles con los distintos subtipos de psoriasis clínicos. Además, no hallamos diferencias estadísticamente significativas comparando las biopsias con otras de distintos subtipos de psoriasis no inducida. Por lo que defendemos que estas reacciones son verdaderas psoriasis, incluyendo la pustulosis palmoplantar como una variante de psoriasis, cuya histología puede ser inespecífica. De esta manera, discrepamos de algunos autores que consideran que se trata de entidades diferentes (60).

Nuestra serie añade 15 pacientes que desarrollaron psoriasis *de novo* durante el tratamiento con agentes que bloquean el TNF α . Contribuimos con un estudio comparativo y un riguroso estudio histológico, que presenta las siguientes limitaciones:

- a) El limitado número de pacientes hace complicado establecer conclusiones definitivas.
- b) La falta de datos o biopsia cutánea de algunos casos.

Consideramos necesarios más estudios epidemiológicos, clínico-histológicos y farmacogenéticos que ayuden a esclarecer la etiopatogenia y los factores predictores de este tipo de reacciones.

5. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO.

5.1. GRUPO A. CAMBIO MORFOLÓGICO.

En nuestra serie de pacientes:

- 1) Los cambios de morfología durante la terapia anti-TNF α en pacientes previamente diagnosticados de psoriasis tienen una prevalencia del 17,2%. Se presentan en el 22% de los pacientes con etanercept, en el 8,7% con adalimumab y en el 6,25% de los tratados con infliximab.
- 2) El subtipo más prevalente es la psoriasis *guttata*.
- 3) Nuestros datos clínicos están apoyados por una confirmación histológica en la mayoría de los pacientes, y no se hallaron diferencias con la psoriasis convencional.

- 4) No hallamos factores desencadenantes o predictores relacionados significativamente.
- 5) Proponemos un algoritmo de manejo de los casos con cambio morfológico paradójico durante el tratamiento con bloqueadores del TNF α .

5.2. GRUPO B. PSORIASIS *DE NOVO*.

En nuestra serie de pacientes:

- 1) La prevalencia del desarrollo de psoriasis *de novo* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es 2,96%.
- 2) Adalimumab fue el agente más frecuentemente involucrado en este tipo de reacciones paradójicas.
- 3) La psoriasis en placas y la pustulosis palmoplantar fueron los subtipos de psoriasis más frecuentes.
- 4) Nuestros datos clínicos se apoyan en confirmación histológica en la mayoría de los casos y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas con los controles de psoriasis no inducida.
- 5) No hallamos factores desencadenantes o predictores relacionados significativamente.
- 6) Proponemos un algoritmo de manejo de los casos con psoriasis *de novo* durante la terapia anti-TNF α .

ESTUDIO 2: EXPRESIÓN DE TIMP-3 Y MIR-21 EN LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE EL TRATAMIENTO CON TERAPIA ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL.

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.

Los objetivos de nuestro estudio fueron:

- 1) Describir el perfil de ambos, miR-21 y TIMP-3, en las biopsias tomadas de pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas.
- 2) Comparar nuestros resultados con biopsias de diferentes subtipos de psoriasis no inducida para esclarecer la patogénesis de estas reacciones.

2. PACIENTES Y MÉTODOS.

2.1. PACIENTES.

Se trata de un estudio transversal prospectivo analítico experimental de casos y controles. La población de estudio comprende a los pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas, incluyendo aquellos que desarrollaron una psoriasis *de novo* o una exacerbación con cambio morfológico en una psoriasis pre-existente, durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab). Se recopilaron los datos demográficos de los pacientes, de las lesiones

cutáneas y de la terapia anti-TNF α . En los casos de los pacientes con psoriasis *de novo*, también se incluyó la patología basal. Al menos se obtuvo una biopsia de los casos incluidos. Todos los pacientes dieron el consentimiento informado por escrito.

La elección de los grupos controles se realizó mediante emparejamiento por subtipo de psoriasis. Se obtuvieron aleatoriamente de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa. Se excluyeron los especímenes de aquellos pacientes que hubieran recibido terapia sistémica previamente a la toma de la biopsia (psoriasis *guttata* y pustulosis palmoplantares sin afectación de psoriasis fuera de palmas y plantas). En cuanto a los controles de psoriasis en placas, se obtuvieron de los 32 pacientes sin tratamiento sistémico del estudio de Guinea-Viniegra *et al.* (129). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid, España).

2.2. INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDACIÓN *IN SITU*.

Las biopsias de los pacientes con psoriasis (grupo control) y con reacciones psoriasiformes paradójicas se fijaron en una preparación de fosfato y formol salino al 3,7% de acuerdo con los procedimientos estándar. La inmunohistoquímica de TIMP-3 (Millipore) se realizó usando un sistema de inmunohistoquímica automatizado *Discovery XT* (Ventana Medical systems). La expresión de TIMP-3 se consideró altamente aumentada cuando las diferentes capas de la epidermis se teñían de rosa brillante (*Alizarin Red*) y levemente aumentada si el color rosa era suave. Las biopsias que no mostraban esta coloración o en las que era irregular se consideraron con una expresión disminuida o subregulada. La hibridación *in situ* se desarrolló con una sonda para miR-21 (Exiqon) siguiendo las instrucciones del fabricante y usando el sistema de

inmunohistoquímica automatizado *Discovery XT* (*Ventana Medical systems*). La expresión de miR-21 se manifiesta con una tinción azul oscura en las capas epidérmicas, considerándose aumentada en esos casos. Si la tinción era de coloración azul menos intenso se consideró levemente aumentada. Cuando la tinción estaba ausente o era irregular en la epidermis se consideró disminuida.

2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables cuantitativas se presentaron como mediana y rango intercuartílico, en los casos en los que eran más representativas de la muestra que la media y la desviación estándar. Se presentaron los análisis estadísticos descriptivos para cada diagnóstico comparando los resultados en el grupo tratado con el grupo control correspondiente, utilizando la U de Mann-Whitney o la prueba exacta de Fisher según corresponda. En el análisis estadístico las medidas procedentes del mismo paciente se tratan como medidas independientes. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

3. RESULTADOS.

3.1. GRUPO A. REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS CON CAMBIO MORFOLÓGICO.

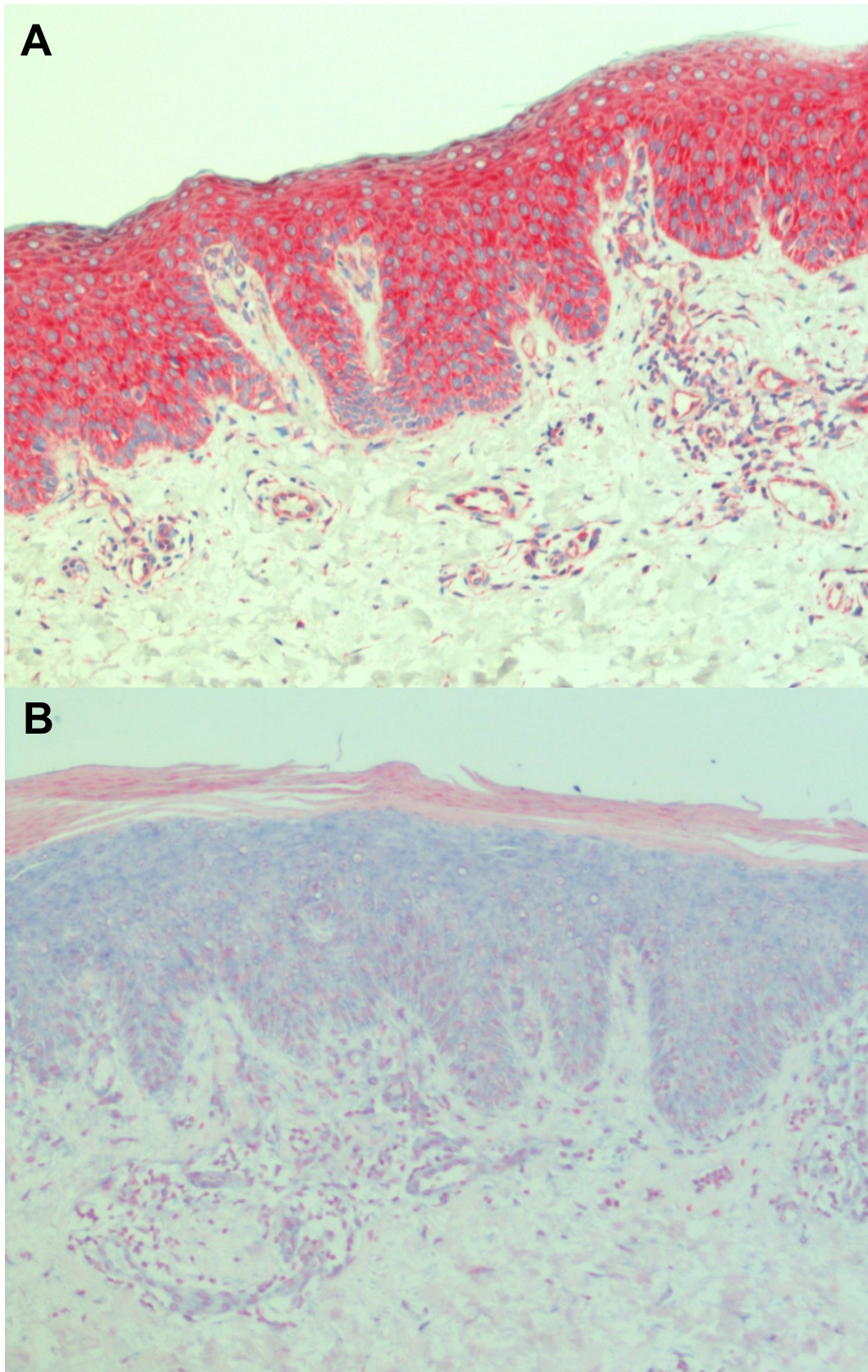
La población de estudio comprendió 16 pacientes de nuestra cohorte de 31 casos que tenían biopsias accesibles para el estudio. Uno de ellos era un varón de 80 años que había desarrollado una eritrodermia durante el tratamiento con etanercept, cuya biopsia mostró un incremento de los niveles de TIMP-3 y un aumento leve de miR-21. Este caso no fue finalmente incluido en el análisis comparativo.

Los otros 15 casos (7 varones, 8 mujeres) con una media de edad de 46 años (rango 19-76 años) se trataban de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave que habían desarrollado una psoriasis *guttata* durante el tratamiento con alguno de los fármacos anti-TNF α . La psoriasis *guttata* se manifestó como pequeñas placas eritemato-descamativas diseminadas en áreas no afectadas por las placas previas.

Los fármacos implicados durante la reacción fueron etanercept (11 pacientes), adalimumab (2 pacientes) e infliximab (2 pacientes). De los 15 casos se pudieron analizar 16 biopsias (1 por paciente y 2 en un caso de un varón que recibía etanercept).

La expresión de miR-21 en la epidermis estaba disminuida en 11 de las 16 biopsias, levemente aumentada en 2 y llamativamente aumentada en otras 2. Mientras que TIMP-3 estaba sobreexpresado en todas las biopsias (figura 15).

Figura 15. Expresión de TIMP-3 aumentada (A) y disminuida de miR-21 (B) en un caso que había desarrollado psoriasis *guttata* como cambio morfológico durante el tratamiento con etanercept.



La correlación entre miR-21 y TIMP-3, así como las características de los pacientes y el fármaco implicado, se resumen en la Tabla 17. Puesto que el 100% de las biopsias de pacientes con psoriasis *guttata* presentaron TIMP-3 aumentada, no podemos decir que exista ninguna asociación entre TIMP-3 y miR-21 en las biopsias de este tipo de pacientes (no se puede calcular una medida de asociación).

Se compararon estos casos de psoriasis *guttata* dentro del contexto de un cambio morfológico paradójico con 6 biopsias control de psoriasis *guttata* no inducida no tratada. En los controles tanto la expresión de TIMP-3 como la de miR-21 estaban aumentadas (tabla 17).

Tabla 17. Correlación entre las características demográficas, el fármaco y las tinciones de TIMP-3 y miR-21 de los pacientes con cambio morfológico y su grupo control.

Subtipo de psoriasis	Edad (años)	Sexo	Fármaco anti-TNF α	TIMP-3	MiR-21
<i>Guttata</i>	53	V	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	38	M	INF	++	++
<i>Guttata</i>	76	M	ADA	++	-
<i>Guttata</i>	21	V	INF	++	+
<i>Guttata</i>	25	M	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	43	V	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	25	V	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	58	M	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	19	V	ETN	++	++
<i>Guttata</i>	18	M	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	40	M	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	54	M	ETN	++	-
<i>Guttata</i>	66	M	ADA	++	-
<i>Guttata</i>	19	V	ETN	++	+
				++	-
<i>Guttata</i>	43	V	ETN	++	-

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteínasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida, V: varón, M: mujer, INF: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab.

Grupo control	Edad (años)	Sexo	TIMP-3	MiR-21
<i>Guttata</i>	34	M	++	++
<i>Guttata</i>	29	V	++	++
<i>Guttata</i>	76	V	++	++
<i>Guttata</i>	76	V	++	++
<i>Guttata</i>	43	M	++	++
<i>Guttata</i>	21	M	++	++

No existieron diferencias en cuanto a la edad y el sexo. El análisis estadístico demostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) en la expresión de miR-21 (tabla 18).

Tabla 18. Análisis estadístico grupo A (casos con cambio morfológico tipo psoriasis *guttata* y controles)

	Casos (n=16)	Controles (n=6)	p*
TIMP-3 (%)			
-	16(100,0)	6(100,0)	-----
+			
++			
MIR-21 (%)			
-	12(75,0)	0(0,0)	0,005 ^A
+	2(12,5)	0(0,0)	
++	2(12,5)	6(100,0)	

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida.

^A Para realizar el contraste las categorías + y ++ se han agrupado en una sola categoría.

* p-valor de test de Mann-Whitney o test exacto de Fisher según corresponda.

3.2. GRUPO B. PSORIASIS *DE NOVO*.

Quince pacientes desarrollaron psoriasis *de novo* durante la terapia anti-TNF α . De estos 15 casos, 11 tenían al menos una biopsia disponible para el estudio. Obtuvimos 16 biopsias de estos 11 pacientes. Se incluyeron 4 con psoriasis en placas, 6 pustulosis palmoplantar y 1 caso de psoriasis *guttata*. Excluimos para el estudio comparativo estadístico el subtipo en el que había un único caso. El caso de la psoriasis *guttata*, se trataba de una mujer con enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab, que mostró aumento en la expresión de TIMP-3 y miR-21 en 2 biopsias. Consecuentemente, incluimos finalmente en el análisis 14 biopsias de 10 pacientes distintos.

La expresión de miR-21 fue variable (fuertemente aumentada en 3 biopsias, levemente aumentada en 5 y disminuida en 6). Del mismo modo, la expresión de TIMP-3 fue también muy heterogénea (incrementada en 9 biopsias y disminuida en 5).

Dividiéndolos por subtipos de psoriasis, los resultados en los 4 casos (3 varones y 1 mujer con una edad media de 45,7 años) de psoriasis en placas (7 biopsias) mostraron incremento de los niveles de TIMP-3 en todas las biopsias excepto una y aumento de miR-21 en 5 de 7, pero sólo una de ellas con una tinción intensa que marcara niveles altos (figura 16 y tabla 19).

Figura 16. Expresión aumentada de TIMP-3 (A) y disminuida de miR-21 (B) en un caso de psoriasis en placas *de novo* durante el tratamiento con infliximab.

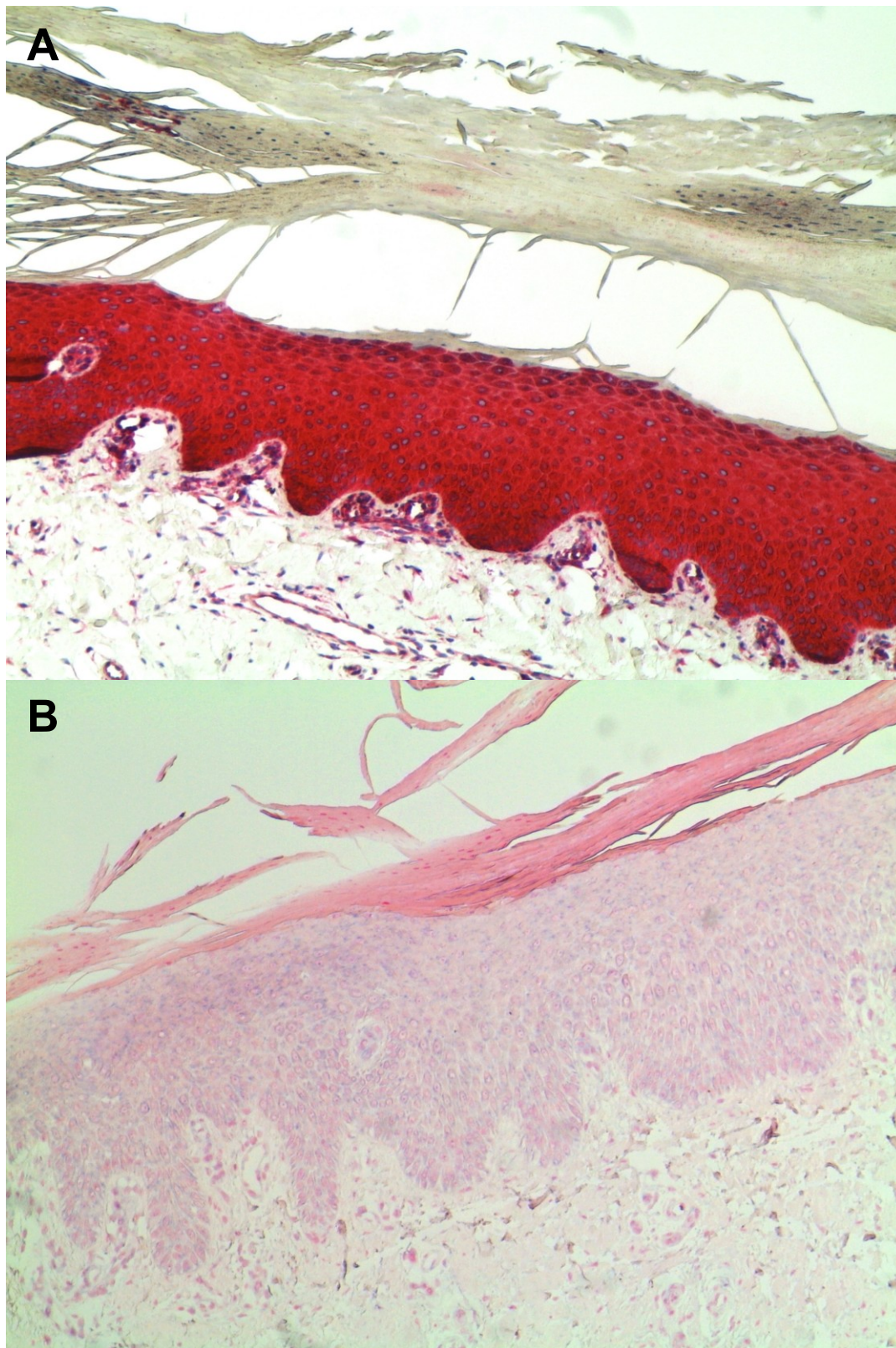


Tabla 19. Correlación entre las características demográficas, el fármaco y las tinciones de TIMP-3 y miR-21 de los pacientes con psoriasis *de novo* (psoriasis en placas) y su grupo control.

Subtipo de psoriasis	Edad (años)	Sexo	Fármaco anti-TNF α	Patología basal	TIMP-3	MiR-21
Psoriasis en placas	44	V	ADA	AR	++	+
					++	+
Psoriasis en placas	51	M	ADA	AR	++	+
Psoriasis en placas	57	V	INF	CU	-	++
					++	-
Psoriasis en placas	31	V	INF	EC	++	-
Psoriasis en placas					++	+

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida, V: varón, M: mujer, INF: infliximab, ADA: adalimumab, AR: artritis reumatoide, CU: colitis ulcerosa, EC: enfermedad de Crohn.

Grupo control	TIMP-3	MiR-21
Psoriasis en placas	-	++

De Guinea-Viniegra J *et al.* Sci Transl Med 2014 (129).

Se descartaron diferencias en cuanto a la edad y el sexo. El análisis estadístico reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas tanto en la expresión de TIMP-3 como de miR-21 ($p > 0,001$ y $p > 0,028$, respectivamente), comparando los resultados con los 32 casos con psoriasis crónica en placas que no habían recibido previamente terapia anti-TNF α (tomados del trabajo de Guinea-Viniegra *et al.*) (tabla 20) (129).

Tabla 20. Análisis estadístico comparativo de casos con psoriasis de novo (psoriasis en placas) vs controles.

	Casos (n=7)	Controles (n=32)	p*
TIMP-3			
-	1(14,3)	32(100,0)	
+	0(0,0)	0(0,0)	<0,001
++	6(85,7)	0(0,0)	
MiR-21			
-	2(28,6)	0(0,0)	
+	4(57,1)	0(0,0)	0,028 ^A
++	1(14,3)	32(100,0)	

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida. ^A Para realizar el contraste las categorías + y ++ se han agrupado en una sola categoría. * p-valor de test de Mann-Whitney o test exacto de Fisher según corresponda.

Los casos de pustulosis palmoplantar fueron 6 (1 varón y 5 mujeres, con una edad media de 51,2 años). De ellos pudimos recuperar 7 biopsias que mostraron resultados muy variables (figuras 17-18 y tabla 21).

Figura 17. Expresión disminuida de TIMP-3 (A) y aumentada de miR-21 (B) en una biopsia de pustulosis palmoplantar durante el tratamiento con etanercept.

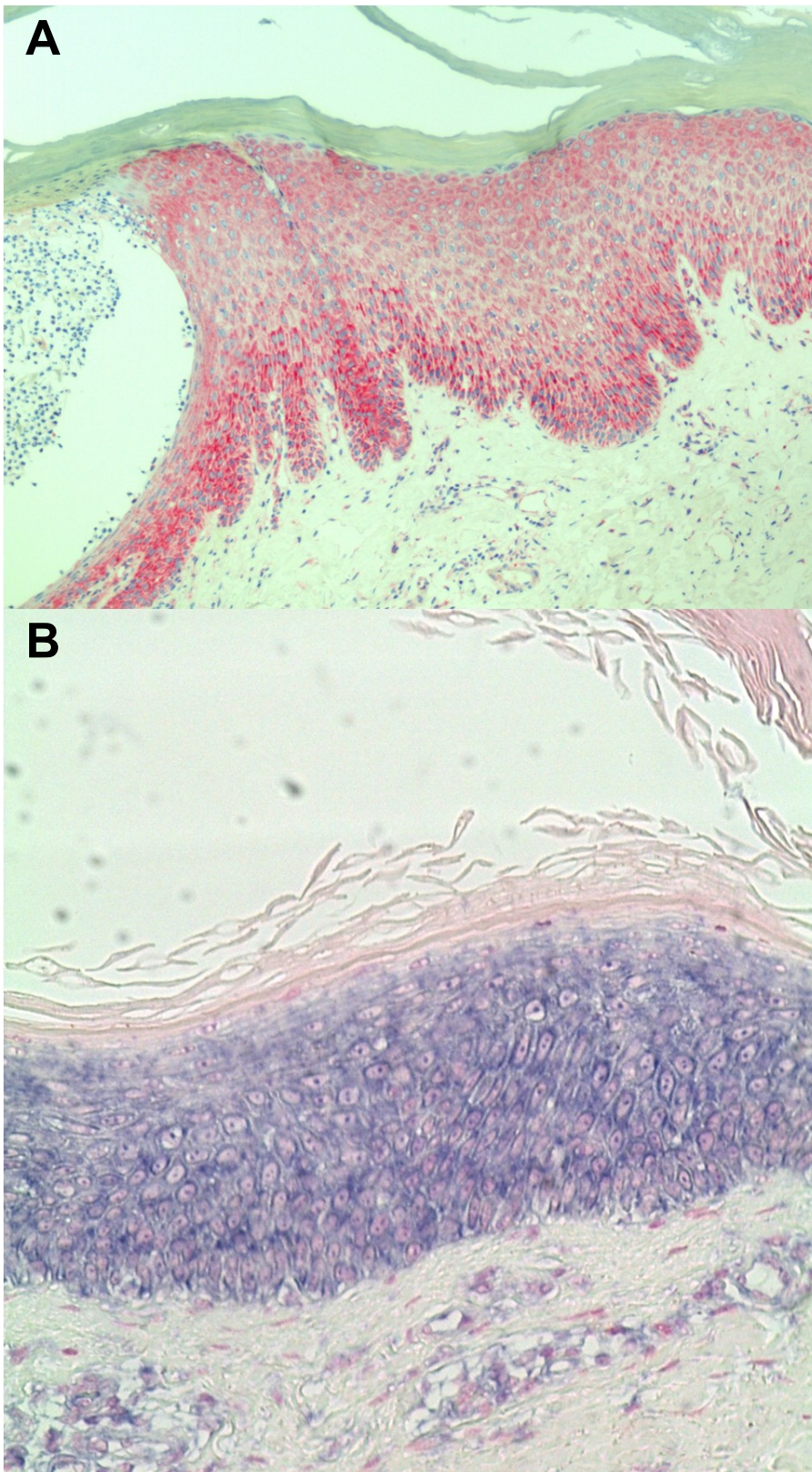


Figura 18. Caso diferente que muestra la variabilidad de los casos con pustulosis palmoplantar: la expresión de TIMP-3 está aumentada (A), mientras que la de miR-21 se objetiva disminuida (B).

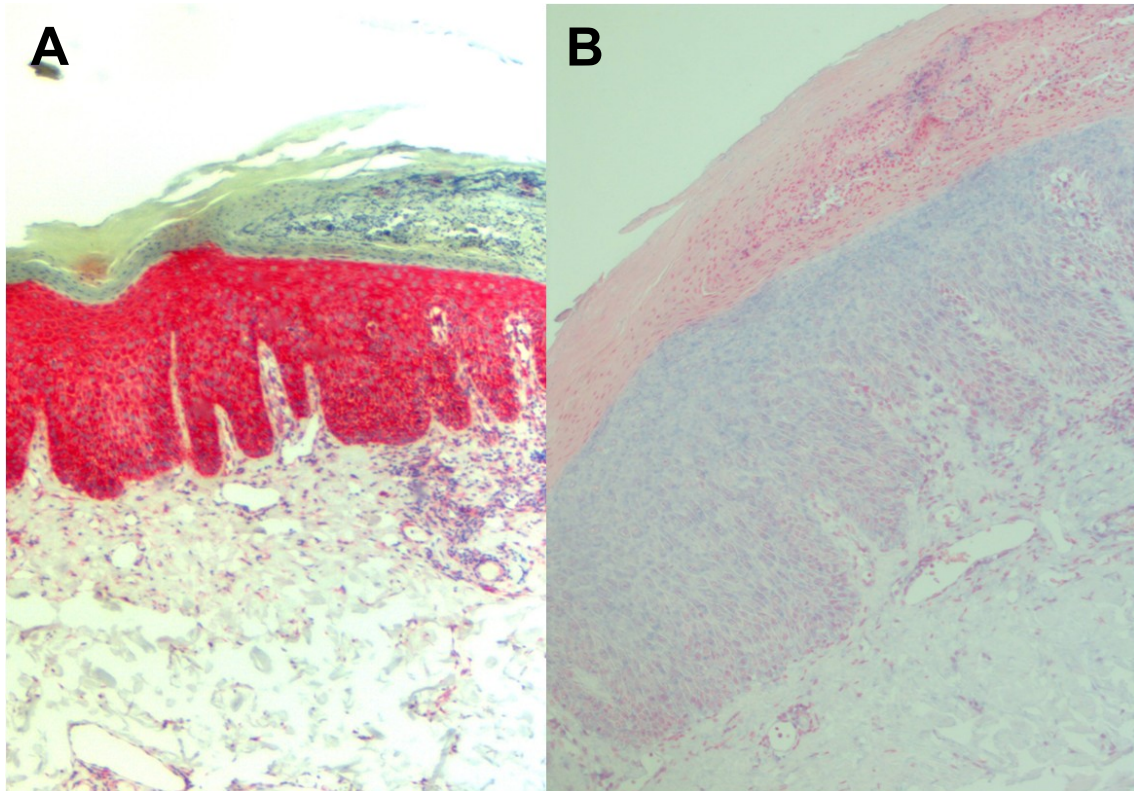


Tabla 21. Correlación entre las características demográficas, el fármaco y las tinciones de TIMP-3 y miR-21 de los pacientes con psoriasis *de novo* (pustulosis palmoplantar) y su grupo control.

Subtipo de psoriasis	Edad (años)	Sexo	Fármaco anti-TNF α	Enfermedad inflamatoria	TIMP-3	MiR-21
Pustulosis PP	55	M	ADA	EA	-	-
Pustulosis PP	46	V	ADA	EA	++	+
Pustulosis PP	44	M	ETN	AR	-	-
Pustulosis PP	50	M	ETN	AR	++	-
Pustulosis PP	61	M	ETN	AR	-	++
Pustulosis PP	51	M	INF	AR	++	++

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa, Pustulosis PP: pustulosis palmoplantar, TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteína de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida, V: varón, M: mujer, INF: infliximab, ETN: etanercept, ADA: adalimumab, EA: espondilitis anquilosante, AR: artritis reumatoide.

Grupo control	Edad (años)	Sexo	TIMP-3	MiR-21
PP pustulosis	46	V	++	++
PP pustulosis	61	M	++	++
PP pustulosis	62	M	++	++
PP pustulosis	60	M	++	++
PP pustulosis	44	M	++	++
PP pustulosis	55	M	++	++
PP pustulosis	30	V	++	-
PP pustulosis	37	M	-	++
PP pustulosis	26	M	++	-
PP pustulosis	56	M	++	++

Se realizó el análisis comparativo con 10 biopsias de psoriasis pustulosa palmoplantar no inducidas que fueron recogidas consecutivamente de la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de La Princesa y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas tanto en la expresión de TIMP-3 y miR-21 (tabla 22) como en la edad y el sexo. No se ha encontrado evidencia de asociación entre TIMP-3 y miR-21 en las biopsias procedentes de pacientes con pustulosis ($p=0,280$).

Tabla 22. Análisis estadístico de casos con psoriasis *de novo* tipo pustulosis palmoplantar versus controles.

	Casos (n=7)	Controles (n=10)	p*
TIMP-3			
-	4(57,1)	1(10,0)	0,101
+	0(0,0)	0(0,0)	
++	3(42,9)	9(90,0)	
MiR-21			
-	4(57,1)	2(20,0)	0,162 ^A
+	1(14,3)	0(0,0)	
++	2(28,6)	8(80,0)	

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteína de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida.

^A Para realizar el contraste las categorías + y ++ se han agrupado en una sola categoría.

* p-valor de test de Mann-Whitney o test exacto de Fisher según corresponda

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de la expresión de TIMP-3 entre los controles de psoriasis *guttata* y los controles de pustulosis palmoplantar ($p=1,000$), predominando la expresión muy elevada en ambos grupos. Por el contrario, los controles de psoriasis en placas presentaron expresión reducida, siendo las diferencias significativas con los controles de *guttata* y pustulosis ($p<0,001$ en ambos casos) (tabla 23).

Tabla 23. Comparación de los patrones TIMP-3 entre los subtipos de psoriasis no inducida.

	<i>Guttata</i> (n=6)	Pustulosis palmoplantar (n=10)	Placas (n=32)
Expresión de TIMP-3	n(%)	n(%)	n(%)
-	0(0,0)	1(10,0)	32(100,0)
+	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
++	6(100,0)	9(90,0)	0(0,0)
P-valor del test exacto de Fisher (<i>guttata</i> vs pustulosis/placas)*		1,000	<0,001
P-valor del test exacto de Fisher (pustulosis vs placas)*			<0,001

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida. * Para realizar el contraste las categorías + y ++ se han agrupado en una sola categoría. Para la interpretación del contraste se debe aplicar la corrección de Bonferroni y considerar como significativos valores $p < 0,017$.

Las biopsias de los 3 subtipos de psoriasis no inducidas presentaron una expresión elevada de miR-21, no encontrándose diferencias significativas (tabla 24).

Tabla 24. Comparación de los patrones miR-21 entre los subtipos de psoriasis no inducida.

	<i>Guttata</i> (n=6)	Pustulosis palmoplantar (n=10)	Placas (n=32)
Expresión de miR-21	n(%)	n(%)	n(%)
-	0(0,0)	2(80,0)	0(0,0)
+	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
++	6(100,0)	8(80,0)	32(100,0)
P-valor del test exacto de Fisher(<i>guttata</i> vs pustulosis/placas)*		0,500	-----
P-valor del test exacto de Fisher (pustulosis vs placas)*			0,052

* Para realizar el contraste las categorías + y ++ se han agrupado en una sola categoría. Para la interpretación del contraste se debe aplicar la corrección de Bonferroni y considerar como significativos valores $p < 0,017$.

4. DISCUSIÓN

Las reacciones psoriasiformes durante el tratamiento con fármacos anti-TNF α son reacciones paradójicas cuya etiología y patogenia permanecen desconocidas. Se han postulado distintas causas, la que cobra más fuerza sería el desbalance entre el TNF α y el IFN α , y otros factores como la activación de células T autorreactivas, infecciones, errores diagnósticos o la evolución natural de la enfermedad (32-35).

Posteriormente, describiremos como nuestro grupo ha demostrado la asociación de estas reacciones con polimorfismos en el TNF α en pacientes con psoriasis (134). En esta parte del estudio, investigamos la patogenénesis de estas reacciones y la posible relación con TIMP-3 y miR-21. Nuestro enfoque se basó en un reciente trabajo de nuestro grupo en el que se describió que la expresión de miR-21 está aumentada en psoriasis y este incremento conlleva a reducir los niveles de TIMP-3. También habíamos observado cómo la inhibición del miR-21 mejoraba lesiones de psoriasis en ratones xenotrasplantados y en modelos murinos *psoriasis-like* (129).

En el presente trabajo, hallamos que la expresión de TIMP-3 estaba incrementada y la de miR-21, disminuida en la mayoría de los casos de reacciones paradójicas con cambio morfológico (de placas a psoriasis *guttata*). Sin embargo, en los controles con psoriasis *guttata* no inducida, tanto TIMP-3 como miR-21 estaban sobreexpresados. En cuanto a los pacientes que desarrollaron una psoriasis en placas *de novo*, los niveles de TIMP-3 estaban incrementados y la expresión de miR-21 estaba aumentada, pero levemente en la mayor parte de los casos estudiados. Estos resultados son contrarios a aquellos hallados en el grupo control, que fueron incluidos en una publicación de nuestro grupo (129). En relación a estos dos grupos, podríamos postular que en ambientes con niveles

disminuidos de $\text{TNF}\alpha$, el incremento de TIMP-3, que podría ser causado por niveles bajos o incrementados de manera leve de miR-21, reforzaría la implicación de otras vías independientes del $\text{TNF}\alpha$ en la etiopatogénesis de las reacciones psoriasiformes paradójicas.

El patrón inmunohistoquímico y de hibridación *in situ* en los casos de pustulosis palmoplantar inducida *de novo* era muy heterogéneo. Sin embargo, las pustulosis palmoplantares no asociadas a terapia anti- $\text{TNF}\alpha$ mostraban aumento de la expresión tanto de miR-21 como de TIMP-3 en 8 de los 10 controles. Este es un patrón similar al de las biopsias de psoriasis *guttata*.

Esta variabilidad ha sido también descrita en la literatura según las patologías o incluso dentro de la misma enfermedad. Se ha demostrado una sobreexpresión de miR-21 en psoriasis (129), cáncer, y en otras entidades inmunomediadas como la enfermedad inflamatoria intestinal. Se cree que este aumento de la expresión de miR-21 se debe a la disrupción de la señalización del $\text{TGF-}\beta$, que se induce por niveles altos de $\text{TNF}\alpha$ y otras señales inflamatorias (135-137).

La inducción de miR-21 aumenta la secreción de citoquinas proinflamatorias como el $\text{IFN}\gamma$ e la IL17 (135), ambas implicadas en la patogénesis de la psoriasis. En contraposición, otros autores han mostrado subregulación de miR-21 en ambientes proinflamatorios en pacientes con artritis reumatoide y osteoporosis (138-139). En nuestros casos con psoriasis *de novo* con historia previa de artritis reumatoide, la expresión de miR-21 estaba disminuida en sólo 2 de 7 biopsias.

Es controvertido hasta qué punto las reacciones psoriasiformes paradójicas se asemejan o difieren de la psoriasis no inducida. Existen publicaciones en las que se han estudiado y comparado diferentes proteínas entre ambos grupos. En 2007, Gannes *et al.*

demonstraron que los pacientes que desarrollaron psoriasis durante el tratamiento con algún agente anti-TNF α tenían una expresión elevada de IFN α en la vascularización dérmica y el infiltrado linfocitario perivascular, lo que demostraron por la expresión persistente de la proteína MxA, que es inducida selectivamente en respuesta a IFNs tipo 1. Los autores postularon que la inhibición del TNF α podría inducir localmente la producción sostenida de IFN α en pacientes que desarrollaron psoriasis durante la terapia TNF α (36). Estos resultados concordarían con nuestra hipótesis de la implicación de una vía alternativa independiente del TNF α .

Seneschal *et al.* describieron 13 pacientes que desarrollaron diferentes subtipos de psoriasis y cuyas biopsias demostraron mayor producción de MxA que en las de pacientes sanos o en psoriasis no inducidas. Los autores postularon que el incremento de IFN α y el desbalance de citoquinas secundario a la inhibición de la vía del TNF α podrían jugar un papel importante en el desarrollo de este tipo de reacciones que consideraron como una forma de reacción medicamentosa que diferiría de la verdadera psoriasis (37). Sin embargo, en otro trabajo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en el análisis inmunohistoquímico del RNA mensajero del IFN y el TNF α y el factor de crecimiento endotelial vascular (38).

En relación a otras citoquinas, hallaron niveles en suero significativamente elevados de IL12A e IL23 y no de IFN γ en pacientes con enfermedad de Crohn que habían desarrollado manifestaciones cutáneas durante la terapia anti-TNF α (107).

Sabemos que el TNF α juega un papel principal en la patogénesis de la psoriasis. Esta conclusión se basa en datos experimentales y en la respuesta de medicamentos que actúan específicamente contra esta molécula como la terapia anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab). Contrariamente, no todos los pacientes responden

adecuadamente a éstos fármacos e, incluso, algunos desarrollan efectos secundarios o reacciones paradójicas como ya hemos descrito. Además no todos los pacientes presentan el mismo perfil de citoquinas (140). No se ha establecido aún si mutaciones específicas se asocian a distintas formas de enfermedad, aunque sí está claro que los distintos subtipos de psoriasis se asocian a distintos patrones de citoquinas proinflamatorias (140). A pesar de no tratarse del objeto de nuestro trabajo, los resultados en los grupos de controles (psoriasis en placas, psoriasis *guttata* y pustulosis palmoplantar) apoyan esta teoría y dejan la puerta abierta a la realización de estudios específicos.

Nuestro estudio es el primero en evaluar la expresión de miR-21 y TIMP-3 en las reacciones psoriasiformes paradójicas y hemos hallado diferencias entre los casos y los controles de diferentes subtipos de psoriasis no inducidos (tabla 25).

Tabla 25. Diferencias entre las psoriasis paradójicas y las no inducidas.

		TIMP-3	miR-21
Psoriasis <i>guttata</i>	Inducida	++	-
	No inducida	++	++
Psoriasis en placas	Inducida	++	+ o -
	No inducida	-	++
Pustulosis palmoplantar	Inducida	Variable	Variable
	No inducida	++	++

TIMP-3: inhibidor tisular de la metaloproteinasa de matriz 3, miR-21: microRNA-21, ++: expresión incrementada, +: expresión levemente incrementada, -: expresión disminuida.

No obstante, nuestro trabajo está sujeto a algunas limitaciones. En primer lugar, el reducido número de pacientes, a pesar de lo cual nuestros resultados son estadísticamente significativos. En segundo lugar, las biopsias disponibles se habían mantenido durante años en parafina y las utilizadas por Guinea-Viniegra *et al.* (129) se fijaron directamente en una preparación de fosfato y formol salino al 3,7%.

Se necesitan más estudios para esclarecer la relación entre los distintos fenotipos de psoriasis y la expresión de miR-21, TIMP-3 y otras citoquinas.

Para concluir, mostramos que la mayoría de los casos con cambio morfológico (de placas a psoriasis *guttata*) y con psoriasis en placas *de novo* durante la terapia anti-TNF α , presentan niveles elevados de TIMP-3 y niveles reducidos o levemente aumentados de miR-21, respectivamente. Los casos de pustulosis palmoplantar *de novo* durante el tratamiento con bloqueadores del TNF α no mostraron resultados homogéneos entre sí. Estos patrones difieren de los resultados en psoriasis *guttata*, en placas o pustulosis palmoplantares no inducidas, siendo estadísticamente significativos en los cambios morfológicos tipo *guttata* y en las psoriasis en placas *de novo*.

Se sabe que existen muchas vías implicadas en la etiología y la patogénesis de la psoriasis. Nuestros resultados sugieren que diferentes perfiles de citoquinas proinflamatorias participan en la patogénesis de las reacciones psoriasiformes paradójicas y de los distintos subtipos de psoriasis no inducida.

5. CONCLUSIONES ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO.

- 1) Las psoriasis *guttatas* como cambio morfológico paradójico presentaron aumento de la expresión de TIMP-3 y disminución de miR-21.
- 2) Las psoriasis en placas *de novo* mostraron una expresión marcadamente elevada de TIMP-3 y levemente aumentada o disminuida de miR-21.
- 3) Las pustulosis palmoplantares *de novo* presentaron una expresión de TIMP-3 y de miR-21 variable.
- 4) Los patrones difieren de los resultados en psoriasis *guttata*, en placas o pustulosis palmoplantares no inducidas y hallamos diferencias estadísticamente significativas en los cambios morfológicos tipo *guttata* y en las psoriasis en placas *de novo*.

ESTUDIO 3: POLIMORFISMOS EN LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS DURANTE EL TRATAMIENTO ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS DEL ESTUDIO.

- 1) El objetivo principal de este trabajo es estudiar los polimorfismos genéticos en pacientes con psoriasis que habían sufrido una reacción paradójica con cambio de morfología durante el tratamiento con terapia anti-TNF α .
- 2) El objetivo secundario es establecer las posibles diferencias alélicas y genotípicas con un grupo control de pacientes con psoriasis tratados con fármacos anti-TNF α .

2. PACIENTES Y MÉTODOS.

2.1 DISEÑO EXPERIMENTAL.

Analizamos 173 SNPs en 161 pacientes tratados con distintos agentes anti-TNF α . Estos pacientes se seleccionaron desde 16/10/2007 a 17/12/2012 en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa. Todos los pacientes eran caucásicos, habían sido diagnosticados de psoriasis moderada o grave y habían recibido alguna terapia sistémica durante su evolución.

El protocolo se realizó de acuerdo a la ley española en investigación biomédica y fue aprobado por el Comité Ético para la Investigación Clínica del Hospital Universitario de

La Princesa. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y donaron una muestra de sangre destinada a esta investigación.

A cada sujeto de estudio se le extrajo una muestra de sangre periférica de 3 ml que se añadió a un tubo con EDTA K3, registrándose e identificándose con un código. El ácido desoxirribonucleico (DNA) se obtuvo de las muestras con un extractor automático de DNA (MagNa Pure® System, Roche Applied Science, EEUU). La concentración de DNA fue cuantificada mediante espectrofotometría (NanoDrop® ND-1000, Wilmington, Delaware, EEUU). El DNA extraído se almacenó a -80 °C en el Servicio of Farmacología Clínica del Hospital Universitario de La Princesa hasta su utilización.

La selección de los polimorfismos analizados en este estudio (N=192) se realizó en base a una extensa revisión de la literatura de 449 artículos sobre la asociación entre polimorfismos y psoriasis, respuesta a fármacos biológicos y psoriasis y otras enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal) (28). Los criterios de selección de los SNPs fueron la frecuencia del alelo menor (≥ 0.05), que los estudios se realizaran en población caucásica y en pacientes con psoriasis.

Las muestras fueron genotipadas en la Unidad CeGen de Genotipaje Humano (CEGEN, Centro Nacional de Investigación de Cáncer, Madrid, España). La tecnología empleada fue la plataforma de genotipaje *Illumina Veracode*. Diecinueve de los SNPs no cumplían los criterios de calidad del CEGEN, porque la fluorescencia era baja o los grupos de genotipaje no eran diferenciables. Por lo que finalmente se obtuvieron resultados de 173 SNPs.

Además 3 polimorfismos en *IL17A* (rs2275913 y rs10484879) y *IL17F* (rs763780) fueron evaluados mediante *human TaqMan® SNP Genotyping Assays (StepOne*,

Applied Biosystems, USA), siguiendo el protocolo descrito por nuestra colaboradora la doctora Teresa Cabaleiro (155).

2.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Realizamos un análisis univariante. Desarrollamos distintos modelos de regresión logística dependiendo de los modelos de herencia (codominante, dominante, recesivo y aditivo). El modelo óptimo fue seleccionado por los Criterios de Información Akaike. Consecuentemente, los SNPs con $p < 0.1$ en el análisis univariante entraron en un análisis multivariante de regresión logística (programa SPSS 17.0). Expresamos los resultados como odds ratio (OR), intervalo de confianza del 95 y p-valor.

3. RESULTADOS.

3.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las características clínicas se resumen en la tabla 26. La muestra de estudio está compuesta por 161 pacientes con psoriasis en placa moderada a grave (92 varones y 69 mujeres). La edad media fue similar en ambos sexos. Los varones tenían un peso mayor que el de las mujeres ($p \leq 0.001$). La mayoría de los pacientes (81,4%) tenía psoriasis tipo I (inicio de psoriasis antes de 40 años). No se observaron diferencias en la edad media del inicio de la psoriasis y el tiempo de evolución. El PASI75 fue alcanzado en el 70,8% de los pacientes, sin diferencias de género.

Tabla 26. Datos descriptivos de la población de estudio. Comparativa de hombres vs mujeres y de pacientes sin vs con reacciones paradójicas.

	Total	Hombres	Mujeres	Pacientes sin reacción paradójica	Pacientes con cambio morfológico
N	161	92 (57,1%)	69 (42,9%)	136	25
Edad (años)	49,35 ± 15,4	48,88 ± 14,16	49,97 ± 16,99	49,74 ± 14,87	47,20 ± 18,17
Peso (Kg)	75,84 ± 14,03	80,95 ± 11,80	69,03 ± 13,95***	76,80 ± 14,47	70,61 ± 10,10*
Tipo de psoriasis					
Tipo I	131 (81,4%)	77 (83,70%)	54 (78,30%)	109 (80,1%)	22 (88%)
Tipo II	30 (38,6%)	15 (16,30%)	15 (21,70%)	27 (19,9%)	3 (12%)
Inicio de la psoriasis (años)	28,70 ± 14,33	29,05 ± 12,94	28,22 ± 16,09	29,15 ± 14,28	26,24 ± 14,69
Tiempo de evolución de psoriasis (meses)	20,65 ± 11,06	19,83 ± 10,01	21,75 ± 12,32	20,60 ± 10,45	20,96 ± 14,17
PASI75 a los 3 meses	114 (70,8%)	67 (72,8%)	47 (68,1%)	97 (71,3%)	17 (68%)

Los datos corresponden a la media ± desviación estándar o porcentajes (%)

***p≤0.001 *p≤0.05

3.2. REACCIÓN PSORIASIFORME PARADÓJICA.

De nuestros 31 casos con cambio morfológico ya descritos anteriormente, 25 (11 varones y 14 mujeres) estaban incluidos en los 161 pacientes del estudio. Estos pacientes tenían un peso menor que los pacientes controles (Tabla 26). Al igual que en el estudio clínico, no hallamos asociación entre la edad, el subtipo de psoriasis previo, el tiempo de evolución de la misma y el PASI75 con el desarrollo de la reacción psoriasiforme (Tabla 26).

Veintidós de los pacientes desarrollaron psoriasis *guttata* y 3 eritrodermia psoriásica. No se hallaron diferencias en relación al género, el subtipo y en el tiempo hasta su desarrollo. El agente más implicado fue etanercept en el 21,4% de los casos, seguido de adalimumab (9,8%) y de infliximab (7,7%) No existieron diferencias en cuanto al género de los casos en comparación con los controles. El tiempo medio hasta el desarrollo de las lesiones fue de 9,2 meses ($\pm 13,52$) y no hallamos diferencias entre los diferentes fármacos (tabla 27).

Tabla 27. Datos descriptivos de los pacientes con reacción paradójica tipo cambio morfológico.

	Total	Hombres	Mujeres
N	25/161 (15,5%)	11/92 (12%)	14/69 (20,3%)
Subtipo de psoriasis			
<i>Guttata</i>	22 (88%)	9 (81,8%)	13 (92,9%)
Eritrodérmica	3 (12%)	2 (18,2%)	1 (7,1%)
Fármaco			
Etanercept	18/84 (21,4%)	8 (72,7%)	10 (71,4%)
Adalimumab	5/51 (9,8%)	2 (18,2%)	3 (21,4%)
Infliximab	2/26 (7,7%)	1 (9,1%)	1 (7,1%)
Latencia hasta reacción (meses)			
Adalimumab	7,00 ± 3,54	6,50 ± 2,12	7,33 ± 4,73
Etanercept	10,58 ± 15,69	10,44 ± 20,49	10,70 ± 11,76
Infliximab	2,25 ± 1,06	1,5	3.00
PASI75 a los 3 meses	17 (68%)	9 (81,8%)	8 (57,1%)

Los datos corresponden a la media ± desviación estándar y porcentajes (%)

3.3. ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS CON LAS REACCIONES PSORIASIFORMES PARADÓJICAS.

Las frecuencias genotípicas no mostraron diferencias entre varones y mujeres (test exacto de Fisher, $p > 0.05$). Se determinó la asociación entre 31 frecuencias genotípicas y el desarrollo de las reacciones psoriasiformes paradójicas en el análisis univariante (Tabla anexa 1): rs11209026, rs10788861, rs2243158, rs191190, rs2243188, rs2254441, rs4775912, rs3803369, rs10782001, rs4785452, rs8056611, rs718226, rs514315, rs12983316, rs3136645, rs7574865, rs3087243, rs3783543, rs2164807, rs7744, rs651630, rs11096957, rs96844, rs10499194, rs12191877, rs6920220, rs10484554, rs1800453, rs1799964, rs4962153; y rs2280883 en mujeres.

Tras un análisis de regresión logística multivariante, sólo 5 SNPs (rs11209026 en IL23R, rs10782001 en FBXL19, rs3087243 en CTLA4, rs651630 en SLC12A8 y rs1800453 en TAP1) mostraron la asociación con el desarrollo de las reacciones psoriasiformes paradójicas con cambio morfológico (Tabla 28).

Tabla 28. Análisis de regresión logística multivariante de la asociación de las reacciones paradójicas con los polimorfismos.

Gen	SNP	Modelo	Genotipo de riesgo	Pacientes sin reacción paradójica (N=136)	Pacientes con cambio morfológico paradójico (N=25)	p	OR	95% CI
IL23R	rs11209026	D	AG	4 (2,9%)	5 (20%)	0,005	11011,59	17,36-6984187,8
FBXL19	rs10782001	R	GG	17 (12,6%)	7 (28%)	0,028	32,85	1,46 - 738,37
CTLA4	rs3087243	D	AG/GG	110 (80,9%)	14 (56%)	0,012	0,001	0 - 0,24
SLC12A8	rs651630	R	TT	32 (23,7%)	2 (8%)	0,011	0	0 - 0,26
TAP1	rs1800453	A	AG	29 (21,3%)	3 (12%)	0,018	0,009	0 - 0,45

SNP: polimorfismo, IL23R: receptor de interleuquina 23; FBXL19: proteína con caja F 19 con múltiples repeticiones de leucina; CTLA4: proteína 4 asociada de linfocitos T citotóxicos; SLC12A8: miembro 8 de la familia de transportadores de soluto 12; TAP1: transportador de péptidos antigénicos 1; OR: odds ratio; CI: intervalo de confianza. Modelos: A: aditivo; R: recesivo; D: dominante.

4. DISCUSIÓN.

Las patologías autoinmunes comparten vías etiopatogénicas y, por ello, el riesgo de desarrollar una segunda enfermedad es mayor en pacientes diagnosticados de una primera entidad autoinmune (34). No obstante, como ya se ha expuesto en las secciones previas de este trabajo, existen casos que desarrollan lesiones psoriasiformes *de novo* durante el tratamiento con terapia anti-TNF α por distintas patologías, como las enfermedades inflamatorias intestinales, la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante (32-112). Otro tipo de reacción paradójica frente fármacos anti-TNF α ya descrito en este estudio, es el empeoramiento de la psoriasis, que puede cursar con o sin un cambio de la morfología previa (46,61). El más frecuente tanto en la literatura como en este trabajo es el cambio de psoriasis en placas a *guttata* (34,45); si bien, no se han podido incluir todos los casos y controles que se han descrito en primer estudio de esta tesis, se trata de una muestra muy representativa.

Aunque la patogénesis de estas reacciones aún permanece incierta, algunos autores sugieren que podrían estar relacionadas con la alteración de la inmunidad por la inhibición de la actividad del TNF α en sujetos predispuestos (36). Existe evidencia que apoya que las lesiones cutáneas psoriásicas se caracterizan por la expresión elevada de IFN γ como resultado del bloqueo del TNF α (32,45,46).

Sherlock *et al.* sugirieron que el desarrollo de las reacciones psoriasiformes paradójicas podría estar modulada por la acción local de IL-23 en sujetos predispuestos (52). Posteriormente, Wlodarczyk *et al.* describieron que estas reacciones en pacientes con enfermedad de Crohn durante la terapia anti-TNF α podría deberse al aumento significativo de las concentraciones de IL17A e IL23 (asociadas con las vías

inmunológicas de Th1 y el TNF α) con respecto a los pacientes que no habían desarrollado las reacciones paradójicas (107). Otros autores demostraron el papel del bucle proinflamatorio IL36 γ /IL17C en la patogénesis de las reacciones psoriasiformes inducidas por fármacos anti-TNF α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, siendo beneficioso la inhibición de esta citoquina (103).

Se sabe que la psoriasis tiene un fuerte componente genético en el que intervienen múltiples *loci* (1). Prieto-Pérez y nuestro grupo describieron una asociación entre el riesgo de padecer psoriasis con variantes alélicas de distintos genes (31,154). Se cree que los polimorfismos pueden jugar un papel en el desarrollo de las reacciones psoriasiformes con terapia anti-TNF α (34). Los polimorfismos de los genes que median la producción de citoquinas pueden estar asociados con distintas vías inmunorreguladoras y lo mismo puede ocurrir con los diferentes subtipos de lesiones en estas reacciones (75).

En nuestro trabajo, hallamos 5 SNPs asociados con las reacciones psoriasiformes paradójicas tipo cambio de morfología durante el tratamiento con terapia anti-TNF α en pacientes con psoriasis previa. Estos SNPs se encuentran en los genes IL23R, FBXL19, CTLA4, SLC12A8 y TAP1. Previamente, sólo se había descrito la asociación de SNPs en IL23R con la aparición de psoriasis *de novo* en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con fármacos anti-TNF α (52).

Se han identificado distintas variantes del receptor de IL23 (IL23R) en pacientes con psoriasis y con otras patologías inmunomediadas como la espondilitis anquilosante, la enfermedad de Crohn y la artritis psoriásica (1). La IL23 es una citoquina proinflamatoria clave que impulsa la respuesta Th17 efectora local. La unión de IL23 a su receptor conlleva la fosforilación de STAT3 y la consiguiente expresión de varios

genes que dependen de IL23, incluyendo IL17A. Di Meglio *et al.* demostraron que el alelo propectivo A en rs11209026 afectaba negativamente a la señal de transducción de IL23, reduciendo la fosforilación de STAT3 y, por consiguiente, disminuyendo la cantidad de IL17A producida en respuesta de la estimulación de IL23 (156). Sin embargo, nosotros encontramos el alelo A más frecuentemente en pacientes con reacciones psoriasiformes paradójicas (10% vs. 1,5% en pacientes con psoriasis sin cambio morfológico). Los 3 SNPs que analizamos en IL17A y en IL17F no mostraron asociación con la predisposición a desarrollar estas reacciones.

Sherlock *et al.* genotiparon el gen del IL23R en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn tratados con infliximab y hallaron que los pacientes que desarrollaron psoriasis (10,5%) tenían más probabilidad de ser homocigotos para rs10489628, rs10789229 y rs1343151 en el gen del IL23R (no analizado en nuestro estudio) en comparación con los controles (52). Además, Tillack *et al.* sugirieron efectos modificantes de enfermedad de rs11209026 y rs7530511 en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con reacción psoriasiforme grave que requirió tratamiento con ustekinumab (65). Es interesante destacar que ninguna de las variantes previamente reconocidas de tener una asociación independiente con psoriasis *de novo* (rs2201841 y rs11209026) demostraron asociación con la psoriasis inducida por infliximab (52). En este sentido, nosotros tampoco hemos hallado asociación con rs2201841 ni rs7530511, pero sí con rs11209026.

En el presente estudio, el polimorfismo rs10782001 en FBXL19 se asoció con reacciones psoriasiformes paradójicas. Previamente se había asociado este polimorfismo con psoriasis y artritis psoriásica (157,158), pero no existen publicaciones que relacionen este gen con las reacciones psoriasiformes paradójicas; por lo que podría ser un buen candidato para investigaciones futuras.

FBXL19 codifica la proteína con caja F 19 con múltiples repeticiones de leucina, que regula la señalización de IL33 a través de su receptor, ST2L, mediante su ubiquitinación y su degradación en el proteasoma (159). ST2L es un miembro de la familia de los receptores de IL1 y se ha identificado como el receptor para IL33. Por lo que la degradación de ST2L por la unión de FBXL19 atenúa la actividad mediada por IL33 y altera la respuesta inmune innata (159). Además, FBXL19 regula la movilidad celular, actúa como un antagonista de la migración celular y modula la esperanza de vida celular que afecta a la proliferación celular y al reordenamiento del citoesqueleto (159,160). FBXL19 podría actuar también como inhibidor de la actividad demetilasa y, de esta manera, activando NF- κ B (157).

En este estudio, determinamos que el SNP rs3087243 en CTLA4 se relaciona con el no desarrollo del cambio de morfología paradójico. Previamente, este SNP se asociaba a la susceptibilidad a padecer una enfermedad inflamatoria intestinal (161). El antígeno 4 de linfocito citotóxico (en inglés *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* [CTLA4]) es un marcador de activación de células T transitoriamente expresado siguiendo la activación de las células T y lleva una señal que subregula la función celular e inhibe la expansión excesiva de las células T activadas (162,163). El bloqueo de la señalización de CTLA4 inhibe el efecto terapéutico inducido por PUVA, la sobrerregulación de IL10 y la regulación de la función de las células T CD4+CD25+ (164,165). En este sentido, la terapia anti-CTLA4 suprime la inmunidad antitumoral, el rechazo a trasplantes y las respuestas inmunes en ratones (166). El abatacept (una forma soluble de CTLA4 que bloquea la unión de CD80/CD86 con CD28, CTLA4-Ig) es un agente biológico diseñado selectivamente para interferir en la coestimulación de las células T. La CTLA4-Ig previene las patologías autoinmunes intestinales y las lesiones cutáneas, lo que sugiere que la coestimulación de células T dependientes de CD28 es crítica para la

producción de citoquinas proinflamatorias y la inducción de patologías autoinmunes (167). Este fármaco está aprobado como primera línea de tratamiento para la artritis reumatoide, pero los datos preliminares muestran el potencial papel de abatacept en el tratamiento de otras entidades inmunomediadas. Por lo que podría considerarse como una terapia alternativa en pacientes con psoriasis con riesgo de desarrollar una reacción paradójica con fármacos anti-TNF α .

Hewett *et al.* identificaron al gen SLC12A8 como candidato a la susceptibilidad para el desarrollo de psoriasis (168). El SLC12A8 codifica el miembro 8 de la familia de transportadores de soluto 12, un transportador potasio-cloro, homólogo a genes con un papel claro en la proliferación fibroblástica (168,169). Algunos autores defienden la hipótesis de que el SLC12A8 puede tener un papel similar en el control de la proliferación queratinocítica y, por lo tanto, alteraciones en este gen podrían desencadenar el desarrollo de una psoriasis (168). De acuerdo con esta teoría, encontramos una asociación entre el SNP rs651630 en este gen y las reacciones psoriasiformes paradójicas.

En nuestro trabajo, se ha asociado rs1800453 en TAP1 con el desarrollo de las reacciones paradójicas en pacientes con psoriasis. Los transportadores TAP1 y TAP2 se asocian con el procesamiento antigénico y contribuyen al transporte de péptidos antigénicos (170). Los genes TAP están incluidos en los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, por lo que podrían ser genes que aumenten la susceptibilidad a la psoriasis. En este sentido, variantes distintas a las estudiadas en este trabajo se habían asociado previamente con la psoriasis (171).

Nos gustaría resaltar que este es el primer trabajo que asocia polimorfismos con el desarrollo de reacciones psoriasiformes paradójicas tipo cambio morfológico en

pacientes con psoriasis previa tratados con fármacos anti-TNF α . Anteriormente, se habían asociado SNPs en el gen IL23 con reacciones psoriasiformes paradójicas *de novo* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Serán necesarios más estudios inmunológicos, moleculares y genéticos para esclarecer mejor la etiopatogénesis e identificar aquellos pacientes con más riesgo a desarrollar este tipo de reacciones.

5. CONCLUSIÓN ESPECÍFICA DEL ESTUDIO.

Cinco SNPs (rs11209026 en IL23R, rs10782001 en FBXL19, rs3087243 en CTLA4, rs651630 en SLC12A8, y rs1800453 en TAP1) mostraron una asociación estadísticamente significativa con las reacciones psoriasiformes paradójicas con cambio morfológico.

CONCLUSIONES GENERALES

1. Los cambios de morfología durante la terapia anti-TNF α en pacientes previamente diagnosticados de psoriasis tienen una prevalencia del 17,2%. Se presentan en el 22% de los pacientes con etanercept, en el 8,7% con adalimumab y en el 6,25% de los tratados con infliximab. El subtipo más prevalente como cambio morfológico es la psoriasis *guttata*.
2. La prevalencia del desarrollo de psoriasis *de novo* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es 2,96%. Adalimumab fue el agente más frecuentemente involucrado en este tipo de reacciones paradójicas y la psoriasis en placas y la pustulosis palmoplantar fueron los subtipos de psoriasis más frecuentes.
3. Nuestros datos clínicos están apoyados por una confirmación histológica en la mayoría de los pacientes, y no se hallaron diferencias con la psoriasis convencional, lo que sugiere que se trate de la misma entidad.
4. Proponemos un algoritmo de manejo de los casos con cambio morfológico paradójico y de psoriasis *de novo* durante el tratamiento con agentes anti-TNF α .
5. El perfil inmunohistoquímico de los distintos subtipos clínicos muestra patrones en la expresión de TIMP-3 y miR-21 distintos a los resultados en psoriasis *guttata*, en placas o pustulosis palmoplantares no inducidas y hallamos diferencias estadísticamente significativas en los cambios morfológicos tipo *guttata* y en las psoriasis en placas *de novo*, lo que sugiere que poseen un mecanismo fisiopatológico diferente.
6. Cinco SNPs (rs11209026 en IL23R, rs10782001 en FBXL19, rs3087243 en CTLA4, rs651630 en SLC12A8 y rs1800453 en TAP1) mostraron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de las reacciones psoriasiformes

paradójicas con cambio morfológico, comparándolos con el resto de casos de psoriasis tratados con agentes anti-TNF α . Este perfil genético distinto abre el camino a que en un futuro se pueda predecir qué pacientes desarrollarán estas reacciones.

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. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-34.
4. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mørk C, Sigurgeirsson B. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:108-13.
5. Dauden E, Castaneda S, Suarez C, Garcia-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, *et al*. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:1-64.
6. 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*. 2013;27:1387-404.
7. 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.
8. Malakouti M, Brown GE, Wang E, Koo J, Levin EC. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2015;26:41-4.

9. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, *et al.* Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120:627-32.
10. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132:717-8.
11. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-8.
12. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:524-8.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Ribera M, Leal L, Luelmo J. Etanercept and infections. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:70-6.
22. Rongioletti F, Burlando M, Parodi A. Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:35-7.
23. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008;117:244-79.
24. Scheller J, Chalaris A, Garbers C, Rose-John S. ADAM17: a molecular switch to control inflammation and tissue regeneration. *Trends Immunol.* 2011;32:380-7.

25. Guinea-Viniegra J, Zenz R, Scheuch H, Jiménez M, Bakiri L, Petzelbauer P, *et al.* TNF α shedding and epidermal inflammation are controlled by Jun proteins. *Genes Dev.* 2009;23:2663-74.
26. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med.* 2003;348:529-37.
27. Daudén Tello E. [Pharmacogenetics I. Concept, history, objectives and areas of study]. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:623-9.
28. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Dauden E, Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J.* 2013;13:297-305.
29. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:535-45.
30. Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction. *J Rheumatol.* 2008;35:1449-53.
31. Duffin KC, Krueger GG. Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association. *J Invest Dermatol.* 2009;129:827-33.
32. 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.
33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaeffer 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.

38. 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.

39. 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.

40. Rallis E, Korfitis 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 Dermatolog Treat.* 2010;21:3-5.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.
49. 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.
50. Pérez-Zafrilla B, Angel Descalzo M, Carmona L. *Reumatol Clin.* 2008;4:90-5.
51. 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.
52. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muise A, *et al.* Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56:512-8.
53. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, *et al.* Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22:894-901.
54. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, *et al.* Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving

treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:880-8.

55. Chen LA, Su LH, Chang YJ, Hsu YL, Tsai TH. New-onset psoriasis associated with etanercept therapy. *J Dermatol.* 2010;37:378-80.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- α therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:752-61.

62. Moran GW, Lim AW, Bailey JL, Dubeau MF, Leung Y, Devlin SM, *et al.* Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1002-24.
63. 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.
64. Romiti R, Araujo KM, Steinwurz F, Denadai R. Anti-Tumor Necrosis Factor α -Related Psoriatic Lesions in Children with Inflammatory Bowel Disease: Case Report and Systematic Literature Review. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:e174-8.
65. Tillack C, Ehmann LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H, *et al.* Anti-TNF antibody-induced psoriasiform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut.* 2014;63:567-77.
66. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:179-85.
67. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A. Tumor necrosis factor- α antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol.* 2008;27:377-80.
68. Bhutani T, Koo J. Paradoxical worsening of psoriasis when switching from etanercept to adalimumab: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2011;22:75-8.

69. 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.
70. Bruzzese V. Diffused suberitrodermic psoriasis induced by infliximab. *Reumatismo*. 2007;59:328-31.
71. 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.
72. Cavailles A, Ingen-Housz-Oro S, Djennane S, Rafea 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.
73. Fernandes IC, Torres T, Sanches M, Velho G, Lago P, Selores M. Psoriasis induced by infliximab. *Acta Med Port*. 2011;24:709-12.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. Manni E, Barachini P. Psoriasis induced by infliximab in a patient suffering from Crohn's disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:841-4.
79. 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.
80. 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.
81. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Ramos-Casals M. Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:56-64.
82. 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.
83. Sfikakis 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.
84. 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.

85. 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.
86. Santos-Juanes J, Galache C. Psoriasiform skin reactions during treatment with etanercept. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:106-10.
87. 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.
88. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol*. 2006;33:1411-4.
89. English PL, Vender R. Occurrence of plantar pustular psoriasis during treatment with infliximab. *J Cutan Med Surg*. 2009;13:40-2.
90. 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.
91. Pirard D, Arco D, Debrouckere V, Heenen M. Anti-tumor necrosis factor alpha-induced psoriasiform eruptions: three further cases and current overview. *Dermatology*. 2006;213:182-6.
92. Lebas D, Staumont-Salle D, Solau-Gervais E, Flipo RM, Delaporte E. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:337-42.

93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.

100. Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasiform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis*. 2014;8:480-8.
101. 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.
102. Barthel C, Biedermann L, Frei P, Vavricka SR, Kündig T, Fried M, *et al.* Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. *Digestion*. 2014;89:209-15.
103. Friedrich M, Tillack C, Wollenberg A, Schaubert J, Brand S. IL-36 γ sustains a proinflammatory self-amplifying loop with IL-17C in anti-TNF-induced psoriasiform skin lesions of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1891-901.
104. George LA, Gadani A, Cross RK, Jambaulikar G, Ghazi LJ. Psoriasiform Skin Lesions Are Caused by Anti-TNF Agents Used for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3424-30.
105. Tichy M Jr, Tichy M, Kopova R, Sternbersky J, Ditrichova D. Psoriasis and psoriatic arthritis induced in a patient treated with infliximab for Crohn's disease. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:208-11.
106. Mälkönen T, Wikström A, Heiskanen K, Merras-Salmio L, Mustonen H, Sipponen T, *et al.* Skin reactions during anti-TNF α therapy for pediatric inflammatory bowel disease: a 2-year prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1309-15.
107. Włodarczyk M, Sobolewska A, Wójcik B, Loga K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- α

and selected cytokines in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7019-26.

108. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:159-69.

109. Ariza ME, Rivaller P, Glaser R, Chen M, Williams MV. Epstein-Barr virus encoded dUTPase containing exosomes modulate innate and adaptive immune responses in human dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One.* 2013;8:e69827.

110. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M, *et al.* Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol.* 2007;34:380-5.

111. López-Robles A, Queiro R, Alperi M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Psoriasis and psoriasiform lesions induced by TNF α antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain. *Rheumatol Int.* 2012;32:3779-83.

112. Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF, Merola JF, Qureshi AA. Psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor α therapy. *J Clin Rheumatol.* 2013;19:377-81.

113. Etefagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol.* 2004;140:1012.

114. Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol.* 2005;141:759-60.

115. Chaves Y, Duarte G, Ben-Said B, Tebib J, Berard F, Nicolas JF. Alopecia areata universalis during treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha antibody (adalimumab). *Dermatology*. 2008;217:380.
116. Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and *de novo* occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. *Dermatology*. 2008;216:185-6.
117. Katoulis AC, Alevizou A, Bozi E, Georgala S, Mistidou M, Kalogeromitros D, *et al*. Biologic agents and alopecia areata. *Dermatology*. 2009;218:184-5.
118. Hernández MV, Nogués S, Ruiz-Esquide V, Alsina M, Cañete JD, Sanmartí R. Development of alopecia areata after biological therapy with TNF-alpha Blockers: description of a case and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:892-3.
119. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:328-31.
120. Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L. Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease. *Dermatol Online J*. 2010;16:15.
121. Balato A, La Bella S, Gaudiello F, Balato N. Efalizumab-induced guttate psoriasis. Successful management and re-treatment. *J Dermatolog Treat*. 2008;19:182-4.
122. Lowes MA, Turton JA, Krueger JG, Barnetson RS. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol*. 2005;5:9.

123. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, Papp K, *et al.* Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatol.* 2007;7:2.
124. Hassan AS, Simon D, Simon HU, Braathen LR, Yawalkar N. Efalizumab-associated papular psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:900-6.
125. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Stuart PE, Tejasvi T, *et al.* Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J. Invest. Dermatol.* 2010;130:1213-26.
126. Wagner EF, Schonhaler HB, Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: What we have learned from mouse models. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:704-14.
127. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34:174-81.
128. Zibert JR, Løvendorf MB, Litman T, Olsen J, Kaczkowski B, Skov L. MicroRNAs and potential target interactions in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 2010;58:177-85.
129. Guinea-Viniegra J, Jiménez M, Schonhaler HB, Navarro R, Delgado Y, Concha-Garzón MJ, *et al.* Targeting miR-21 to treat psoriasis. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:225re1.
130. Meisgen F, Xu N, Wei T, Janson PC, Obad S, Broom O, *et al.* MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. *Exp. Dermatol.* 2012;21:312-314.
131. Yang CH, Yue J, Fan M, Pfeffer LM. IFN induces miR-21 through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway as a suppressive negative feedback on IFN-induced apoptosis. *Cancer Res.* 2010; 70:8108-16

132. Ichihara A, Jinnin M, Yamane K, Fujisawa A, Sakai K, Masuguchi S, *et al.* MicroRNA-mediated keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011;165:1003-10.
133. Schneider MR. MicroRNAs as novel players in skin development, homeostasis and disease. *Br J Dermatol.* 2012;166:22-8.
134. Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, Navarro R, Solano G, Román M, Ochoa D, *et al.* Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:336-40.
135. Ando H, Asai T, Koide H, Okamoto A, Maeda N, Tomita K, *et al.* Advanced cancer therapy by integrative antitumor actions via systemic administration of miR-499. *J Control Release.* 2014;181:32-9.
136. Zarjou A, Yang S, Abraham E, Agarwal A, Liu G. Identification of a microRNA signature in renal fibrosis: role of miR-21. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;301:F793-801.
137. Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2010;285:35293-302.
138. Dong L, Wang X, Tan J, Li H, Qian W, Chen J, *et al.* Decreased expression of microRNA-21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Cell Mol Med.* 2014;18:2213-24
139. Yang N, Wang G, Hu C, Shi Y, Liao L, Shi S, *et al.* Tumor necrosis factor α suppresses the mesenchymal stem cell osteogenesis promoter miR-21 in estrogen deficiency-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2013;28:559-73.

140. 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.
141. Gallo E, Cabaleiro T, Román M, Abad-Santos F, Daudén E. [Study of genetic polymorphisms in the tumor necrosis factor α promoter region in Spanish patients with psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:301-7.
142. Tansey MG, Szymkowski DE. The TNF superfamily in 2009: new pathways, new indications, and new drugs. *Drug Discov Today.* 2009;14:1082-8.
143. Gottlieb AB. Tumor necrosis factor blockade: mechanism of action. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12:1-4.
144. Kohno T, Tam LT, Stevens SR, Louie JS. Binding characteristics of tumor necrosis factor receptor-Fc fusion proteins vs antitumor necrosis factor mAbs. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2007;12:5-8.
145. Racz E, Prens EP. Molecular pathophysiology of psoriasis and molecular targets of antipsoriatic therapy. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:1-18.
146. Llanos C, Soto L, Sabugo F, Bastias MJ, Salazar L, Aguillon J, *et al.* Papel de los polimorfismos -238 y -308 del promotor del factor de necrosis tumoral alfa en la patogenia y respuesta a tratamiento anti- factor de necrosis tumoral alfa en artritis reumatoide. *Rev Med Chile.* 2005;133:1089-95.
147. Mugnier B, Balandraud N, Darque A, Roudier C, Roudier J, Reviron D. Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1849-52.

148. Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A, *et al.* Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels and influence of -308 TNF-alpha promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2004;33:228-32.
149. Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M, Gutierrez M, Llanos C, Pacheco D, *et al.* Tumour necrosis factor (TNF)alpha -308 G/G promoter polymorphism and TNFalpha levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:435-40.
150. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, *et al.* Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57:1426-30.
151. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFalpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:93-6.
152. Rahman P, O'Rielly DD. Psoriatic arthritis: genetic susceptibility and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2008;9:195-205.
153. Miceli-Richard C, Comets E, Verstuyft C, Tamouza R, Loiseau P, Ravaud P, *et al.* A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:478-84.
154. Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, Talegón M, *et al.* New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2015;172:1432-5.

155. Cabaleiro T, Roman M, Gallo E, Ochoa D, Tudelilla F, Talegón M, *et al.* Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients. *Eur J Dermatol.* 2013;23:640-45.
156. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F, *et al.* The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PloS One* 2011;6:e17160.
157. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE, *et al.* Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:1000-4.
158. Rahman P, Elder JT. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol.* 2012;39:431-3.
159. Zhao J, Wei J, Mialki RK, Mallampalli DF, Chen BB, Coon T, *et al.* F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation. *Nat Immunol.* 2012;13:651-8.
160. Wei J, Mialki RK, Dong S, Khoo A, Mallampalli RK, Zhao Y, *et al.* A new mechanism of RhoA ubiquitination and degradation: roles of SCF(FBXL19) E3 ligase and Erk2. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1833:2757-64.
161. Repnik K, Potocnik U. CTLA4 CT60 single-nucleotide polymorphism is associated with Slovenian inflammatory bowel disease patients and regulates expression of CTLA4 isoforms. *DNA Cell Biol.* 2010;29:603-10.
162. Chambers CA, Allison JP. CTLA-4--the costimulatory molecule that doesn't: Regulation of T-cell responses by inhibition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1999;64:303-12.

163. Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L, *et al.* Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function in vivo. *J. Immunol.* 2006;177:4376-83.
164. Loser K, Scherer A, Krummen MB, Varga G, Higuchi T, Schwarz T, *et al.* An important role of CD80/CD86-CTLA-4 signaling during photocarcinogenesis in mice. *J. Immunol.* 2005;174:5298-305.
165. Singh TP, Schön MP, Wallbrecht K, Michaelis K, Rinner B, Mayer G, *et al.* 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A therapy acts via inhibition of the IL-23/Th17 axis and induction of Foxp3+ regulatory T cells involving CTLA4 signaling in a psoriasis-like skin disorder. *J Immunol.* 2010;184:7257-67.
166. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, *et al.* Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol. Rev.* 2001;182:18-32.
167. Ursini F, Naty S, Russo E, Grembiale RD. Abatacept in psoriatic arthritis: Case report and short review. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013;4:S29-32.
168. Hewett D, Samuelsson L, Polding J, Enlund F, Smart D, Cantone K, *et al.* Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics.* 2002;79:305-14.
169. Delpire E, Mount DB. Human and murine phenotypes associated with defects in cation-chloride cotransport. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:803-43.

170. Krämer U, Illig T, Grune T, Krutmann J, Esser C. Strong associations of psoriasis with antigen processing LMP and transport genes TAP differ by gender and phenotype. *Genes Immun.* 2007;8:513-7.

171. Vasku A, Bienertova-Vasku J, Izakovicova-Holla L, Pavkova Goldbergova M, Kozacikova Z, Splichal Z, *et al.* Polymorphisms in HLA-related genes and psoriasis heredity in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2013;52:960-5.

ANEXOS

1. TABLA ANEXA.

Tabla anexa 1: Polimorfismos asociados con las reacciones paradójicas psoriasisiformes tras análisis univariante ($p \leq 0.05$).

Gen	SNP	Genotipo	Muestra (N=161)	total	Pacientes reacción paradójica (N=136)	sin	Pacientes con cambio morfológico paradójico (N=25)	con
IL23R	rs11209026	GG	152 (94,4%)		132 (97,1%)	20 (80%)		
		GA	9 (5,9%)		4 (2,9%)	5 (20%)		
PRR9	rs10788861	CC/AC	130 (80,7%)		113 (83,1%)	17 (68%)		
		AA	31 (19,3%)		23 (16,9%)	8 (32%)		
IL19	rs2243158	CC/GG	135 (84,4%)		118 (87,4%)	17 (68%)		
		CG	25 (15,6%)		17 (12,6%)	8 (32%)		
TNFR1	rs191190	TT/CT	123 (76,9%)		74,10%	23 (92%)		
		CC	37 (23,1%)		35 (25,9%)	2 (8%)		
IL19	rs2243188	CC	84 (52,2%)		75 (55,1%)	9 (36%)		
		AA/AC	77 (47,8%)		61 (44,9%)	16 (64%)		
PSTP1P1	rs2254441	GG	125 (77,6%)		102 (75%)	23 (92%)		
		GA	34 (21,1%)		32 (23,5%)	2 (8%)		
		AA	2 (1,2%)		2 (1,5%)	0 (0%)		
USP8-TNFAIP8L3	rs4775912	TT	109 (68,1%)		87 (64,4%)	22 (88%)		
		TC	45 (28,1%)		42 (31,1%)	3 (12%)		
		CC	6 (3,8%)		6 (4,4%)	0 (0%)		
USP8-TNFAIP8L3	rs3803369	GG	110 (68,3%)		88 (64,7%)	22 (88%)		
		GA	45 (28%)		42 (30,9%)	3 (12%)		
		AA	6 (3,7%)		6 (4,4%)	0 (0%)		

FBXL19	rs10782001	AA/AG	136 (85%)	118 (87,4%)	18 (72%)
		GG	24 (15%)	17 (12,6%)	7 (28%)
CYLD	rs4785452	CC/CT	126 (78,3%)	103 (75,7%)	23 (92%)
		TT	35 (21,7%)	33 (24,3%)	2 (8%)
CYLD	rs8056611	AA	42 (26,1%)	39 (28,7%)	3 (12%)
		AG/GG	119 (73,9%)	97 (71,3%)	22 (88%)
CYLD	rs718226	AA	57 (35,6%)	51 (37,8%)	6 (24%)
		AG	72 (45%)	61 (45,2%)	11 (44%)
		GG	31 (19,4%)	23 (17%)	8 (32%)
SERPIN8	rs514315	CC/TT	69 (42,9)	53 (39%)	16 (64%)
		CT	92 (57,1%)	83 (61%)	9 (36%)
SMARCA4	rs12983316	AA	99 (61,9%)	88 (65,2%)	11 (44%)
		AG/GG	61 (38,1%)	47 (34,8%)	14 (56%)
NFKB1B	rs3136645	TT/CT	150 (93,2%)	129 (94,9%)	21 (84%)
		CC	11 (6,8%)	7 (5,1%)	4 (16%)
STAT4	rs7574865	GG	98 (60,9%)	78 (57,4%)	20 (80%)
		GT/TT	63 (39,1%)	58 (42,6%)	5 (20%)
CTLA4	rs3087243	AA	37 (23%)	26 (19,1%)	11 (44%)
		AG/GG	124 (77%)	110 (80,9%)	14 (56%)
IL1A	rs3783543	CC	80 (49,7%)	71 (52,2%)	9 (36%)
		CT	65 (40,4%)	54 (39,7%)	11 (44%)
		TT	16 (9,9%)	11 (8,1%)	5 (20%)
GNLY-ATOH8	rs2164807	GG/AG	122 (76,7%)	107 (79,9%)	15 (60%)
		AA	37 (23,3%)	27 (20,1%)	10 (40%)
MYD88	rs7744	AA	122 (75,8%)	100 (73,5%)	22 (88%)
		AG	35 (21,7%)	32 (23,5%)	3 (12%)
		GG	4 (2,5%)	4 (2,9%)	0 (0%)

SLC12A8	rs651630	CC/CT	126 (78,8%)	103 (76,3%)	23 (92%)
		TT	34 (21,3%)	32 (23,7%)	2 (8%)
TLR10/1/6	rs11096957	AA	48 (30%)	44 (32,6%)	4 (16%)
		AC/CC	112 (70%)	91 (67,4%)	21 (84%)
MAP3K1	rs96844	TT	82 (50,2%)	64 (47,1%)	18 (72%)
		CT/CC	79 (49,1%)	72 (52,9%)	7 (28%)
TNFAIP3	rs10499194	CC/CT	150 (93,2%)	129 (94,9%)	21 (84%)
		TT	11 (6,8%)	7 (5,1%)	4 (16%)
HLA-C	rs12191877	CC	56 (34,8%)	51 (37,5%)	5 (20%)
		CT/TT	105 (65,2%)	85 (62,5%)	20 (80%)
TNFAIP3	rs6920220	GG	109 (68,1%)	96 (71,1%)	13 (52%)
		AG/AA	51 (31,9%)	39 (28,9%)	12 (48%)
HLA-C	rs10484554	CC	56 (34,8%)	51 (37,5%)	5 (20%)
		CT/TT	105 (65,2%)	85 (62,5%)	20 (80%)
TAP1	rs1800453	AA	122 (75,8%)	100 (73,5%)	22 (88%)
		AG	32 (19,9%)	29 (21,3%)	3 (12%)
		GG	7 (4,3%)	7 (5,1%)	0 (0%)
TNF-alfa	rs1799964	TT/CC	102 (63,4%)	91 (66,9%)	11 (44%)
		CT	59 (36,6%)	45 (33,1%)	14 (56%)
ADAMTS13	rs4962153	GG/AG	152 (95%)	127 (94,1%)	25 (100%)
		AA	8 (5%)	8 (5,9%)	0 (0%)
FOXP3	rs2280883*	TT	64 (40%)	54 (40%)	10 (40%)
		TC	25 (15,6%)	18 (13,3%)	7 (28%)
		CC	71 (44,4%)	63 (46,7%)	8 (32%)

IL: interleukin; PRR9: proline rich 9; TNFR1: tumor necrosis factor receptor 1; PSTP1P1: proline-serine-threonine phosphatase interacting protein 1; USP8: ubiquitin specific peptidase 8; TNFAIP8L3: tumor necrosis factor alpha induced protein 8-like 3; FBXL19: F-box and leucine-rich repeat protein 19; CYLD: cylindromatosis; SERPIN: serpin peptidase inhibitor; SMARCA4: SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin a 4; NFKBIB: nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor beta; STAT4: signal

transducer and activator of transcription 4; CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GNLY: granulysin; ATOH8: atonal homolog 8; MYD88: myeloid differentiation primary response 88; SLC12A8: solute carrier family 12, member 8; TLR: toll-like receptor; MAP3K1: mitogen-activated protein 3 kinase 1; HLA-C: major histocompatibility complex, class I, C; TAP1: transporter 1, ATP-binding cassette; ADAMTS13: ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 13; FOXP3: forkhead box P3. *Resultado en mujeres; como *FOXP3* está ligado al cromosoma X, el análisis se hizo separado en varones y mujeres.

2. PREMIOS RECIBIDOS

- **Premio Cátedra de Psoriasis UAM-Pzifer de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)** por el trabajo: “Psoriasis *de novo* y cambios de morfología durante el tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral: Estudio clínicopatológico y propuesta de algoritmo de manejo terapéutico” (junio 2011)

- **Accésit al premio “Antonio García Pérez” en la Reunión de la Sección Centro de la AEDV** (junio 2011) por la comunicación oral: “Psoriasis *de novo* y cambios de morfología durante el tratamiento con fármacos anti-factor de necrosis tumoral. Estudio clínico-patológico y propuesta de algoritmo terapéutico” de **R. Navarro**, E. Gallo, E. Daudén, J. Fraga, A. García-Diez.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

- **Navarro R**, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- α therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:752-61.
- Cabaleiro T, Prieto-Pérez R, **Navarro R**, Solano G, Román M, Ochoa D, *et al.* Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:336-40.

Artículos pendientes de revisión o publicación:

- **Navarro R**, Guinea-Viniegra J, Delgado Y, Dauden E. “Expression of microRNA-21 and TIMP-3 in paradoxical psoriasiform reactions during treatment with anti-tumor necrosis factor agents.” (*Exp Dermatol*)
- **Navarro R**, Villar-Zarra K, Juárez A, Dauden E. “Psoriasiform paradoxical reactions with change of morphology during biologic therapy. A clinico-pathological study and therapeutic management.” (*Br J Dermatol*)
- **Navarro R**, Villar-Zarra K, Juárez A, Dauden E. “*De novo* psoriasis induced by anti TNF α therapy: clinico-pathological study and management of a case series.” (*Skin Pharmacol Physiol*)



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;
Psoriasiform
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 Psoriasiform 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 psoriasiform 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 psoriasiform 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.

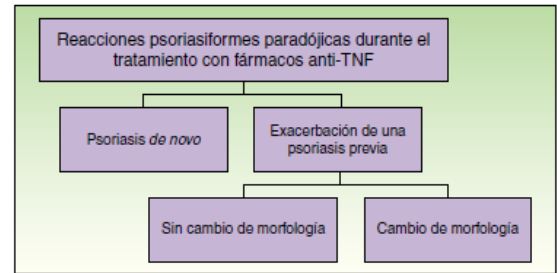


Figura 1 Clasificación de las reacciones psoriasiformes paradójicas.

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 IFN- 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 ecrinas 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 «rebote» de la psoriasis que generalmente se define como

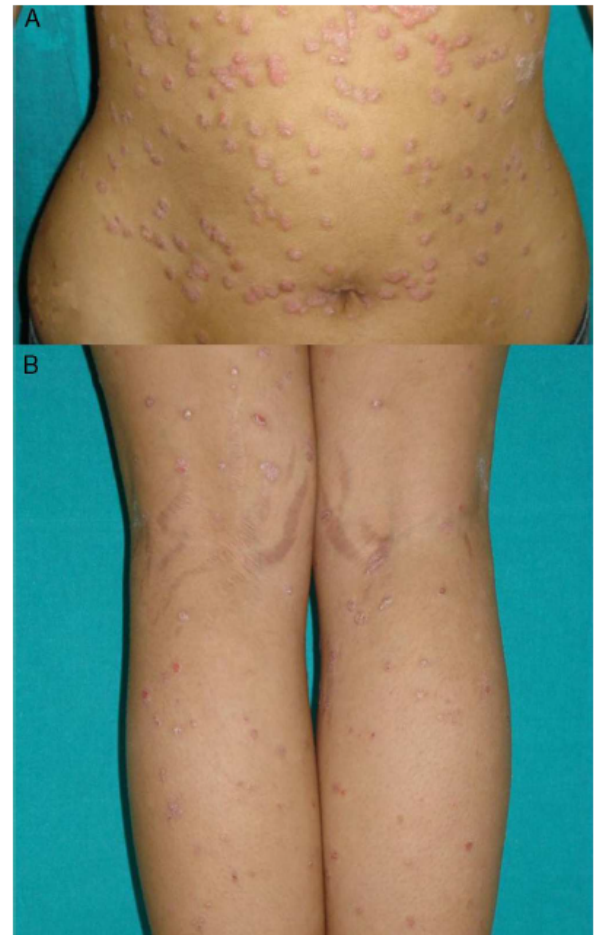


Figura 3 Paciente con psoriasis en placas previa, que presenta de manera eruptiva un brote de pequeñas placas eritemato-descamativas en forma de gotas en abdomen (A) y región posterior de miembros inferiores (B).

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 palmo-plantar 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	Análítica 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	Análítica 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
<ol style="list-style-type: none"> 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:

- Analítica 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 rebotes 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, Sfrikakis 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, Pырsopoulos 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, Rafea 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;37:237-80.
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-tumor 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- α 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-tumor 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 tumor 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-tumor 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 tumor 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-Ferrera 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, Korfitis C, Stavropoulou E, Papaconstantin 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 Dermatolog 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. Sfikakis 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-(alpha) 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, Birtlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Antitumour 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-tumor 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 Venereol*. 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.

ORIGINAL ARTICLE

Paradoxical psoriasiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis

T Cabaleiro^{1,2,4}, R Prieto-Pérez^{1,4}, R Navarro³, G Solano³, M Román¹, D Ochoa¹, F Abad-Santos^{1,2,5} and E Daudén^{3,5}

Paradoxical psoriasiform reactions to anti-tumor necrosis factor α (TNF α) agents have been described. We aimed to study the association between these reactions and polymorphisms in genes previously associated with psoriasis or other autoimmune diseases. A total of 161 patients with plaque-type psoriasis treated with anti-TNF α drugs were genotyped for 173 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) using the Illumina Veracode genotyping platform. Among the 161 patients, 25 patients developed a paradoxical psoriasiform reaction consisting of a change in morphology, mostly to guttate psoriasis (88%). These lesions developed 9.20 ± 13.52 months after initiating treatment, mainly with etanercept (72%). Psoriasis type and a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 response to treatment were not associated with lesions. Multivariate logistic regression revealed that five SNPs (rs11209026 in *IL23R*, rs10782001 in *FBXL19*, rs3087243 in *CTLA4*, rs651630 in *SLC12A8* and rs1800453 in *TAP1*) were associated with paradoxical reactions. This is the first study to show an association between genetic polymorphisms and paradoxical reactions in patients with psoriasis treated with anti-TNF α drugs.

The *Pharmacogenomics Journal* advance online publication, 21 July 2015; doi:10.1038/tpj.2015.53

INTRODUCTION

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin that affects 2–3% of the population.¹ Anti-tumor necrosis factor α (TNF α) drugs, such as infliximab, adalimumab and etanercept, are used to treat moderate-to-severe plaque psoriasis.

Although anti-TNF α drugs are considered safe, they have been reported to produce side effects, including unexpected paradoxical psoriasiform reactions.^{2–8} The numerous case reports, case series and reviews that have been published mainly describe new-onset psoriasis, worsening of existing psoriasis or morphological changes in lesions in patients taking anti-TNF α therapy.^{9–12} These reactions appear with all anti-TNF α drugs and in all the indications they are prescribed for.^{13–17}

The pathogenesis of this side effect is not well understood.⁸ Some authors have postulated the involvement of a cytokine imbalance toward interferons, chemokines and, probably, interleukin (IL)-17.^{4,18,19} In fact, psoriasiform eruptions are characterized by increased expression of interferons induced by anti-TNF α agents.²⁰ Inhibition of the excessive production of interferon- γ by CD4⁺ Th1 lymphocytes may stimulate the IL-23-dependent pathway associated with activation of Th17 cytokines and overproduction of IL-17A,²¹ which is responsible for changes in the dermis.

Genetic factors have an important role in the development of psoriasis,²² and some authors have proposed that polymorphisms could also be involved in paradoxical reactions secondary to TNF α blocking.^{4,11} One retrospective study found an association between polymorphisms in *IL23R* and Crohn's disease (CD) in

patients who developed psoriasis and psoriasiform skin lesions following infliximab therapy.²³

Predictors of psoriasiform skin reactions caused by anti-TNF α agents are largely unknown. Therefore, it is important to identify biomarkers that can predict the risk of psoriasiform lesions and the pathogenic mechanisms underlying them. However, studies of the association between psoriasiform lesions after treatment with anti-TNF α drugs in psoriatic patients and genetic polymorphisms have not been performed. The objective of the present study was to investigate the role of polymorphisms in the pathogenesis of this paradoxical process in patients with psoriasis.

MATERIALS AND METHODS

Experimental design

We analyzed 173 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in 161 patients treated with anti-TNF α drugs between 16 October 2007 and 17 December 2012 in the Dermatology Service of Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. All patients were Caucasian. Patients were diagnosed with moderate-to-severe psoriasis, defined according to the European consensus²⁴ and received treatment with systemic biologic therapy according to the drug label. Psoriasiform lesions were evaluated at the Dermatology Service.

The protocol complied with Spanish law on biomedical research and was approved by the Ethics Committee for Clinical Investigation of Hospital Universitario de la Princesa. All patients gave their written informed consent to donate a sample for our investigation.

A 3-ml sample of peripheral blood was extracted from each subject in EDTA tubes. DNA was obtained from samples using an automatic DNA extractor (MagNa Pure System, Roche Applied Science, Pleasanton, CA, USA).

¹Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hemando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain and ³Dermatology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hemando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Madrid, Spain. Correspondence: Dr F Abad-Santos, Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto Teófilo Hemando, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP), Diego de León 62, Madrid 28006, Spain. E-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

⁴These authors contributed equally to this work.

⁵These authors contributed equally to this work.

Received 11 March 2015; revised 26 May 2015; accepted 3 June 2015



The DNA concentration was quantified in a Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer (NanoDrop, Wilmington, DE, USA). The extracted DNA was stored at -80°C in the Clinical Pharmacology Service until use.

The polymorphisms analyzed in our study ($N=192$) were selected based on an extensive literature review of 449 articles on the association between polymorphisms and psoriasis and the association between the response to biological drugs and psoriasis and other related inflammatory diseases (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and CD).²⁵ The criterion for selecting the SNPs were the minor allele frequency (≥ 0.05), Caucasian ethnicity of the study population and psoriasis.

The samples were genotyped at the Human Genotyping Unit-CeGen (CEGEN, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid, Spain) using the Illumina Veracode genotyping platform. CEGEN quality criteria were not met by 19 SNPs because the fluorescence was low or the genotype clusters were undifferentiated. Therefore, we finally obtained genotyping results for 173 SNPs.

Three polymorphisms in *IL17A* (rs2275913 and rs10484879) and *IL17F* (rs763780) were evaluated using the human TaqMan SNP Genotyping Assays (StepOne, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) following the protocol described by Cabaleiro *et al.*²⁶

Statistical analysis

Univariate analysis was performed with SNPStats software (Catalan Institute of Oncology, Barcelona, Spain). We constructed different logistic regression models depending on the main models of inheritance (codominant, dominant, recessive and additive). The optimal model was selected based on the Akaike Information Criterion. Subsequently, SNPs with $P < 0.1$ in the univariate analysis were entered in a multivariate logistic regression analysis controlling for the variable weight (SPSS 17.0 program, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). We expressed the results as the odds ratio, 95% confidence interval and P -value.

RESULTS

Demographic data

Descriptive data are indicated in Table 1. The study sample comprised 161 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (92 men and 69 women). Mean age was similar in men and women, but men weighed more (t -test, $P \leq 0.001$). Most patients (81.4%) had type I psoriasis (onset before 40 years). Mean Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (baseline) was 21.22 ± 11.06 , with no gender differences (22.32 ± 11.78 in men and 19.76 ± 9.93 in women). No gender differences were observed in mean age of onset and disease duration. PASI 75 was achieved at 3 months in 70.8% of the patients, without gender differences.

Paradoxical reactions

Of the 161 patients, 25 patients (11 men and 14 women) developed a paradoxical psoriasisform reaction. Their weight was lower than that of patients who did not develop lesions (Table 1). Age, psoriasis type, psoriasis onset, duration of psoriasis, baseline

PASI and PASI 75 at 12 weeks were not associated with the development of reactions (Table 1).

All the patients had a history of plaque-type psoriasis. In 22 patients (88%), the morphology changed to guttate psoriasis (a clinical form that the patients had never presented before), whereas the pre-treatment plaques remained controlled with anti-TNF therapy (Table 2). Three patients (12%) developed erythrodermal psoriasis. There were no known triggering factors (for example, infections, new drugs, emotional stress) that could explain these exacerbations or the change in morphology. The reactions were induced by TNF α inhibitors. No differences in gender were observed in the type of the paradoxical reaction or the time to onset (Table 2).

Most reactions occurred with etanercept (21.4%), although they were also observed with adalimumab (9.8%) and infliximab (7.7%), albeit to a lesser extent (Table 2). The differences were not statistically significant. Lesions were more frequent in women (20.3%) than in men (12%), although, again, the differences were not statistically significant (Table 2).

The mean time to reactions was 9.20 ± 13.52 months (Table 2). The time to onset did not differ depending on the biological drug, although it seems that onset is earlier with infliximab than with etanercept or adalimumab. However, the sample size was insufficiently large to find statistical differences.

Table 2. Descriptive data of patients who experienced psoriasisform reactions

	Total	Men	Women
<i>N</i>	25/161 (15.5%)	11/92 (12%)	14/69 (20.3%)
<i>Type of paradoxical psoriasisform reactions</i>			
Guttate	22 (88%)	9 (81.8%)	13 (92.9%)
Erythrodermal	3 (12%)	2 (18.2%)	1 (7.1%)
<i>Biological drug associated with the reaction</i>			
Etanercept	18/84 (21.4%)	8/42 (19.05%)	10/42 (23.81%)
Adalimumab	5/51 (9.8%)	2/29 (6.9%)	3/22 (13.64%)
Infliximab	2/26 (7.7%)	1/21 (4.76%)	1/5 (20%)
Time to reaction (months)	9.20 ± 13.52	8.91 ± 17.40	9.43 ± 10.23
Adalimumab	7.00 ± 3.54	6.50 ± 2.12	7.33 ± 4.73
Etanercept	10.58 ± 15.69	10.44 ± 20.49	10.70 ± 11.76
Infliximab	2.25 ± 1.06	1.5	3.00
PASI 75 at 3 months	17 (68%)	9 (81.8%)	8 (57.1%)

Abbreviation: PASI, Psoriasis Area and Severity Index. Data indicated as mean \pm standard deviation and %.

Table 1. Descriptive data of the whole population

	Total	Men	Women	Patients without psoriasisform reaction	Patients with psoriasisform reaction
<i>N</i>	161	92 (57.1%)	69 (42.9%)	136	25
Age (years)	49.35 ± 15.4	48.88 ± 14.16	49.97 ± 16.99	49.74 ± 14.87	47.20 ± 18.17
Weight (kg)	75.84 ± 14.03	80.95 ± 11.80	$69.03 \pm 13.95^{***}$	76.80 ± 14.47	$70.61 \pm 10.10^*$
<i>Psoriasis type</i>					
Type I	131 (81.4%)	77 (83.70%)	54 (78.30%)	109 (80.1%)	22 (88%)
Type II	30 (38.6%)	15 (16.30%)	15 (21.70%)	27 (19.9%)	3 (12%)
Psoriasis onset (years)	28.70 ± 14.33	29.05 ± 12.94	28.22 ± 16.09	29.15 ± 14.28	26.24 ± 14.69
Duration of psoriasis (months)	20.65 ± 11.06	19.83 ± 10.01	21.75 ± 12.32	20.60 ± 10.45	20.96 ± 14.17
PASI (baseline)	21.22 ± 11.06	22.32 ± 11.78	19.76 ± 9.93	20.71 ± 10.73	23.99 ± 12.59
PASI 75 at 3 months	114 (70.8%)	67 (72.8%)	47 (68.1%)	97 (71.3%)	17 (68%)

Abbreviation: PASI, Psoriasis Area and Severity Index. *** $P \leq 0.001$ vs men, * $P \leq 0.05$ vs patients without psoriasisform reactions. Data indicated as mean \pm standard deviation and %.

Table 3. Association of between paradoxical psoriasisform reactions and polymorphisms (multivariate logistic regression analysis)

Gene	SNP	Model	Risk genotype	Patients without psoriasisform reaction (N = 136), (%)	Patients with psoriasisform reaction (N = 25), (%)	P	OR	95% CI
<i>IL23R</i>	rs11209026	D	AG	4 (2.9)	5 (20)	0.005	11011.59	17.36–6984187.8
<i>FBXL19</i>	rs10782001	R	GG	17 (12.6)	7 (28)	0.028	32.85	1.46–738.37
<i>CTLA4</i>	rs3087243	D	AG/GG	110 (80.9)	14 (56)	0.012	0.001	0–0.24
<i>SLC12A8</i>	rs651630	R	TT	32 (23.7)	2 (8)	0.011	0	0–0.06
<i>TAP1</i>	rs1800453	A	AG	29 (21.3)	3 (12)	0.018	0.009	0–0.45

Abbreviations: CI, confidence interval; *CTLA4*, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; *FBXL19*, F-box and leucine-rich repeat protein 19; *IL23R*, interleukin 23 receptor; OR, odds ratio; *SLC12A8*, solute carrier family 12, member 8; SNP, single-nucleotide polymorphisms; *TAP1*, transporter 1, ATP-binding cassette. Model: A, additive; R, recessive; D, dominant.

Association of polymorphisms with psoriasisform lesions

Genotype frequencies did not differ between men and women (Fisher exact test, $P > 0.05$). An association was detected between 31 genotype frequencies and the development of a psoriasisform reaction in the univariate analysis (Supplementary Table 1).

Multivariate logistic regression revealed that only five SNPs (rs11209026 in *IL23R*, rs10782001 in *FBXL19*, rs3087243 in *CTLA4*, rs651630 in *SLC12A8* and rs1800453 in *TAP1*) remained associated with the development of a paradoxical psoriasisform reaction (Table 3).

DISCUSSION

De novo psoriasisform lesions have been widely reported in patients treated with anti-TNF α drugs for conditions, such as inflammatory bowel disease (IBD), rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.^{6,27–30} In contrast, changes in morphology (for example, guttate, erythrodermal) or worsening of baseline disease during treatment has rarely been described in plaque-type psoriasis.^{4,15} The most frequent morphology of psoriasisform reaction is guttate psoriasis: 88% in our study and 53–78% in other studies.^{4,11} Our data are consistent with this observation, as we observed that in most patients (88%) with a psoriasisform reaction, the morphology of the lesion changed to the guttate form.

The frequency of psoriasisform reactions to anti-TNF α treatment differs depending on the baseline pathology, with 1.56% in rheumatic patients and 2.7–4.8% in patients with IBD.^{6,30,31} We observed a higher percentage of paradoxical reactions in our study (15.5%). A genetic predisposition to skin lesions may increase the risk of paradoxical reactions.

We found that women developed psoriasisform reactions more frequently than men (20.3% vs 12%), but this difference was not statistically significant. It is important to differentiate between *de novo* psoriasis and exacerbations with/without a change in the morphology of the baseline lesions; in this sense, Navarro and Daudén reported that gender is involved in *de novo* psoriasis but not in exacerbations.⁸

Infliximab was less frequently associated with exacerbations in rheumatic patients exposed to infliximab, etanercept and adalimumab.⁶ This finding agrees with our data (7.7% cases for infliximab vs 9.8% for adalimumab and 21.4% for etanercept). However, according to the review performed by Denadai *et al.*⁷ (222 patients, approximately 80% with CD), infliximab was the anti-TNF α drug that caused most cutaneous reaction (69.4%). Ko *et al.*¹⁰ also found a high frequency of infliximab-related lesions (55.1%) compared with etanercept (27.6%) and adalimumab (17.3%) in a series of patients with various inflammatory diseases.

The interval between initiation of treatment and onset of skin disease is highly variable, although it tends to range from 2 to 10 months.^{9,10,32–34} However, other studies reported times to onset up to 32 months.^{29,30}

The pathogenesis of this paradoxical side effect of anti-TNF α therapy remains unclear, but Sfikakis *et al.*¹⁸ suggested that it could be related to altered immunity induced by the inhibition of TNF activity in predisposed individuals. There is evidence that psoriatic lesions are characterized by increased interferon- γ expression as a result of TNF α blockade.^{33,35–37} In addition, it was reported that the development of psoriasisform lesions could be modulated by the cytokine IL-23.^{23,34}

Psoriasis has a strong genetic component involving multiple loci,³⁸ and an association between risk of psoriasis and variant alleles of several genes has been reported.^{22,25} In addition, genetic polymorphisms could have a role in the development of psoriasisform lesions after TNF blockade.¹¹ Polymorphisms in the genes that mediate cytokine production could be associated with specific immune regulatory pathways, and the same could occur with the various types of psoriasisform skin lesion.³⁹

We found five SNPs associated with paradoxical psoriasisform reactions in the genes *IL23R*, *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* and *TAP1*. The only SNPs previously associated with these paradoxical reactions were in *IL23R*, and these were detected in CD patients.²³ We found an association between psoriasisform reactions and rs11209026 in *IL23R*, which agrees with other studies that have also shown a relationship between this SNP and anti-TNF-induced skin lesions in patients with IBD.³¹

IL-23 is a key proinflammatory cytokine that drives the local Th17 effector response, which leads to the expression of various IL-23-dependent genes, including IL-17A. Di Meglio *et al.*⁴⁰ demonstrated that the protective allele A in rs11209026 negatively affects IL-23 signal transduction, decreasing the amount of IL-17A. We found the A allele more frequently in patients with paradoxical reactions (10% vs 1.5% in patients without the reaction). Furthermore, the three SNPs we analyzed in *IL17A* and *IL17F* were not associated with predisposition to these reactions (data not shown). So, a reduction in the IL-23 signal seems to be related with the development of skin lesions.

In the present study, the polymorphism rs10782001 in *FBXL19* was associated with the development of psoriasisform reactions, and it was previously associated with psoriatic arthritis and psoriasis.⁴¹ Moreover, an integrated pathogenic model of psoriasis comprising distinct signaling networks also included *FBXL19*.⁴² This gene encodes the F-box and leucine-rich repeat protein 19, which attenuates IL-33-mediated activity and alters the innate immune response.⁴³ In addition, *FBXL19* impacts cell proliferation and cytoskeleton rearrangement,^{43,44} and might also activate nuclear factor- κ B.⁴¹ However, no studies have been performed on the association between polymorphisms in *FBXL19* and paradoxical skin reactions, although this gene could be a good candidate for future investigations.

We found that the presence of rs3087243 in *CTLA4* was related to protection against psoriasisform lesions. This SNP was previously associated with susceptibility to IBD.⁴⁵ Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (*CTLA4*) is transiently expressed following T-cell



activation and delivers a signal that downregulates cellular function and inhibits excessive expansion of activated T cells.^{46,47} Blocking CTLA4 signaling with anti-CTLA4 suppressed anti-tumor immunity, transplant rejection and autoimmune responses in mice.⁴⁸ Abatacept (a CTLA4-Ig) is a novel biologic agent that was selectively designed to interfere with T-cell co-stimulation, and it prevented colitis and skin lesions.⁴⁹ This drug is approved as a first-line treatment for rheumatoid arthritis, although preliminary data disclose a potential role for abatacept in the treatment of psoriasis.

Hewett et al.⁵⁰ identified *SLC12A8* as a psoriasis susceptibility candidate gene. It was hypothesized that *SLC12A8* has a role in the control of skin keratinocyte proliferation; therefore, alterations in *SLC12A8* could result in the psoriatic phenotype.⁵⁰ Accordingly, we found an association between rs651630 and psoriasisform lesions.

In the present study, rs1800453 in *TAP1* was associated with the development of paradoxical cutaneous lesions. *TAP* genes are involved in class I antigen presentation and could therefore also be associated with susceptibility to psoriasis. In this sense, *TAP1* variants (other than the investigated in the present study) were previously associated with psoriasis.⁵¹

This is the first study to investigate the association between polymorphisms and paradoxical psoriasisform reactions in patients with psoriasis. Only SNPs in *IL23R* were previously associated with psoriasisform lesions in IBD patients. Further immunological, molecular and genetic investigations are necessary to better clarify the mechanism of action and identify individuals at risk.

CONFLICT OF INTEREST

E Daudén has conflict of interest (advisory board member, consultant, grants, research support, participation in clinical trials, honoraria for speaking and research support) with the following pharmaceutical companies: AbbVie (Abbott), Amgen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, MSD and Celgene. F Abad-Santos and D Ochoa have been consultants or investigators in clinical trials sponsored by the following pharmaceutical companies: Abbott, Alter, Chemo, Faes, Farnalider, Ferrer, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Kern, Normon, Servier, Teva and Zambon. The remaining authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was partially funded by Fondo de Investigación Sanitaria (PI10-01740), Fundación Teófilo Hemando and Fundación Salud 2000. We are grateful to Mr Thomas O'Boyle for editorial assistance. This study would not have been possible without the cooperation of the patients.

REFERENCES

- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 377–385.
- 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**: 231–237.
- 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.
- 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.
- Rongioletti F, Burfando M, Parodi A. Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2010; **11**: 35–37.
- López-Robles A, Queiro R, Alper M, Alonso S, Riestra JL, Ballina J. Psoriasis and psoriasisform lesions induced by TNF α antagonists: the experience of a tertiary care hospital from northern Spain. *Rheumatol Int* 2012; **32**: 3779–3783.
- Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis* 2013; **7**: 517–524.
- Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasisform reactions during TNF- α therapy. *Actas Dermosifiliogr* 2014; **105**: 752–761.
- Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasisform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; **9**: 1–14.
- 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**: 100–108.
- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; **40**: 233–240.
- 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**: 1318–1327.
- Verea MM, Del Pozo J, Yebrá-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasisform eruption induced by infliximab. *Ann Pharmacother* 2004; **38**: 54–57.
- Sari I, Akar S, Birlık M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *J Rheumatol* 2006; **33**: 1411–1414.
- Goiñz R, Daudén 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**: 176–179.
- Conklin LS, Cohen B, Wilson L, Cuffari C, Oliva-Hemker M. Rash induced by anti-tumor necrosis factor agents in an adolescent with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; **7**: 174–147.
- Tammaro A, Persechino S, Abruzzese C, Nardsi A, Cortesi G, Parisella FR et al. Psoriasisform dermatitis in a non-psoriatic patient treated with adalimumab. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; **25**: 499–501.
- Sfikakis 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**: 2513–2518.
- Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- α agents in inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; **10**: 159–169.
- Seneschal J, Milpied B, Vergier B, Lepreux S, Schaeverbeke T, Taieb A. Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasisform eruptions associated with antitumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol* 2009; **161**: 1081–1088.
- Ariza ME, Rivallier P, Glaser R, Chen M, Williams MV. Epstein-Barr virus encoded dUTPase containing exosomes modulate innate and adaptive immune responses in human dendritic cells and peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2013; **8**: e69827.
- Prieto-Pérez R, Solano-López G, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D, TALEGÓN M et al. New immune system genetic polymorphisms associated with moderate-to-severe plaque psoriasis: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2015; **172**: 1432–1435.
- Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muijs A et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasisform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; **56**: 512–518.
- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; **303**: 1–10.
- Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J* 2013; **13**: 297–305.
- Cabaleiro T, Roman M, Gallo E, Ochoa D, Tudellilla F, TALEGÓN M et al. Association between psoriasis and polymorphisms in the TNF, IL12B, and IL23R genes in Spanish patients. *Eur J Dermatol* 2013; **23**: 640–645.
- Cohen JD, Boumeras I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy: a case series. *J Rheumatol* 2007; **34**: 380–385.
- 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**: 209–215.
- Nguyen K, Vleugels RA, Velez NF, Merola JF, Qureshi AA. Psoriasisform reactions to anti-tumor necrosis factor α therapy. *J Clin Rheumatol* 2013; **19**: 377–381.
- Afzali A, Wheat CL, Hu JK, Olerud JE, Lee SD. The association of psoriasisform rash with anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in inflammatory bowel disease: a single academic center case series. *J Crohns Colitis* 2014; **8**: 480–488.
- Tillack C, Ehmman LM, Friedrich M, Laubender RP, Papay P, Vogelsang H et al. Anti-TNF antibody-induced psoriasisform skin lesions in patients with inflammatory bowel disease are characterised by interferon- γ -expressing Th1 cells and IL-17A/IL-22-expressing Th17 cells and respond to anti-IL-12/IL-23 antibody treatment. *Gut* 2014; **63**: 567–577.



- 32 Barthel C, Biedermann L, Frei P, Vavricka SR, Kündig T, Fried M *et al*. Induction or exacerbation of psoriasis in patients with Crohn's disease under treatment with anti-TNF antibodies. *Digestion* 2014; **89**: 209–215.
- 33 Shale M, Ghosh S. Learning the lessons of antitumour necrosis factor therapy-associated psoriasis. *Can J Gastroenterol* 2009; **23**: 674–676.
- 34 Włodarczyk M, Sobolewska A, Wójcik B, Loga K, Fichna J, Wiśniewska-Jarosińska M. Correlations between skin lesions induced by anti-tumor necrosis factor- α and selected cytokines in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol* 2014; **20**: 7019–7026.
- 35 Taylor C, Burns D, Wiselka M. Extensive psoriasis induced by interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; **76**: 365–367.
- 36 Eriksen KW, Lovato P, Skov L, Krejsgaard T, Kalfogt K, Geisler C *et al*. Increased sensitivity to interferonalpha in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol* 2005; **125**: 936–944.
- 37 Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O *et al*. Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med* 2005; **202**: 135–143.
- 38 Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; **361**: 496–509.
- 39 Gírnblat B, Scheinberg M. The enigmatic development of psoriasis and psoriasisform lesions during anti-TNF therapy: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **37**: 251–255.
- 40 Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu CC, Napolitano L, Villanova F *et al*. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS ONE* 2011; **6**: e17160.
- 41 Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, Ding J, Tejasvi T, Gudjonsson JE *et al*. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; **42**: 1000–1004.
- 42 Rahman P, Elder JT. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J Rheumatol* 2012; **39**: 431–433.
- 43 Zhao J, Wei J, Mialki RK, Mallampalli DF, Chen BB, Coon T *et al*. F-box protein FBXL19-mediated ubiquitination and degradation of the receptor for IL-33 limits pulmonary inflammation. *Nat Immunol* 2012; **13**: 651–658.
- 44 Wei J, Mialki RK, Dong S, Khoo A, Mallampalli RK, Zhao Y *et al*. A new mechanism of RhoA ubiquitination and degradation: roles of SCF(FBXL19) E3 ligase and Erk2. *Biochim Biophys Acta* 2013; **1833**: 2757–2764.
- 45 Repnik K, Potocnik U. CTLA4 CT60 single-nucleotide polymorphism is associated with Slovenian inflammatory bowel disease patients and regulates expression of CTLA4 isoforms. *DNA Cell Biol* 2010; **29**: 603–610.
- 46 Chambers CA, Allison JP. CTLA-4—the costimulatory molecule that doesn't regulate of T-cell responses by inhibition. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1999; **64**: 303–312.
- 47 Read S, Greenwald R, Izcue A, Robinson N, Mandelbrot D, Francisco L *et al*. Blockade of CTLA-4 on CD4+CD25+ regulatory T cells abrogates their function *in vivo*. *J Immunol* 2006; **177**: 4376–4383.
- 48 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M *et al*. Immunologic tolerance maintained by CD25+CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol. Rev* 2001; **182**: 18–32.
- 49 Ursini F, Naty S, Russo E, Grembiale RD. Abatacept in psoriatic arthritis: case report and short review. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; **4**: 529–532.
- 50 Hewett D, Samuelsson L, Polding J, Enlund F, Smart D, Cantone K *et al*. Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics* 2002; **79**: 305–314.
- 51 Vasku A, Bienertova-Vasku J, Izakovicova-Holla L, Pavkova Goldbergova M, Kozackova Z, Splichal Z *et al*. Polymorphisms in HLA-related genes and psoriasis heredity in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2013; **52**: 960–965.

Supplementary Information accompanies the paper on the The Pharmacogenomics Journal website (<http://www.nature.com/tpj>)

