

**CASO CLINICO**

# Psoriasi suberitrodermica diffusa indotta da infliximab

## *Diffused suberitrodermic psoriasis induced by infliximab*

V. Bruzzese

Dipartimento di Medicina ASL RM/A, UOC di Medicina Interna, Sezione di Reumatologia, Ospedale Nuovo Regina Margherita, Roma

### SUMMARY

*The case of a young male is described, affected by Crohn disease with reactive Spondylarthritis essay with Infliximab to the dose of 3 mg/kg. After 15 days from the 3° infusion, the patient developed a first psoriatic eruption to the palm of the hands and the plant of the feet, for which was begun topical therapy with cortisone. After an initial improvement, the patient introduced a diffusion of the psoriatic eruption to the whole trunk and the limbs with a suberitrodermic aspect.*

*The possible pathogenesis of this paradoxical effect of the anti-TNF is considered. Also being still partly the causes, is important the inhibition of the TNF-alpha with consequent expansion of the INF-alpha, in tum potential inductor of psoriasis.*

Reumatismo, 2007; 59(4):328-331

### INTRODUZIONE

Molteplici farmaci possono indurre psoriasi, anche in soggetti senza storia né familiarità di malattia. (1). Tra questi vi sono molecole comunemente usate nella pratica medica quotidiana quali i FANS, i betabloccanti, i calcio-antagonisti, gli ace-inibitori, la metformina e la glibenclamide. L'INF-alfa, prevalentemente usato per la terapia dell'Epatite cronica C, è spesso causa di Psoriasi prevalentemente diffusa, con placche in sede di iniezione (2, 3).

Gli agenti anti TNF-alfa sono ormai entrati nella pratica clinica della terapia di malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante ed il morbo di Crohn. Anche nella psoriasi, soprattutto nella variante a placche, questi agenti trovano una precisa indicazione. Risulta pertanto difficile spiegare come mai in que-

sti ultimi anni siano stati segnalati alcuni casi di induzione di Psoriasi da parte di questi agenti, in soggetti senza precedente storia né familiarità per la malattia (4-10).

Riportiamo il caso di un paziente affetto da M. di Crohn con spondiloartrite reattiva, che ha sviluppato una psoriasi diffusa suberitrodermica dopo terapia con Infliximab.

### CASO CLINICO

R.U. maschio di anni 29. Madre e zia materna affette da M di Crohn in trattamento con Infliximab con ottimi risultati. A 26 anni gli viene diagnosticato un M di Crohn, complicato successivamente da spondiloartrite ingravescente e progressivamente invalidante. Iniziava terapia con salazopirina (2 g/die) e prednisone (25 mg/die) con buon controllo dei sintomi intestinali, ma senza giovamento sulla condizione articolare. Si aggiungeva quindi il methotrexate (10 mg/settimana), senza ulteriore giovamento. Considerando la progressiva invalidità, dovuta soprattutto alla situazione dolorosa rachidea, con indici di flogosi notevolmente

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Vincenzo Bruzzese  
Via Bosco degli Arvali, 24  
00148 Roma  
E-mail: vinbruzzese@tiscali.it



Figura 1 - Psoriasi vescicolo-pustolosa delle mani.



Figura 2 - Psoriasi suberitrodermica dorso-addome.

aumentati, si decideva di iniziare terapia con Infliximab alla dose ridotta di 3 mg/kg. Il paziente eseguiva la terapia di induzione con lo schema convenzionale 0, 2, 6. Dopo 15 giorni dalla terza infusione si presentava a visita per la comparsa di una eruzione palmo-plantare vescicolo - pustolosa (Fig. 1), che lo specialista dermatologo attribuiva a psori-



Figura 3 - Psoriasi suberitrodermica gambe-piede.

riasi. Veniva prescritta terapia topica con cortisone e crema emolliente. Dopo circa 15 giorni il paziente si ripresentava per una eruzione diffusa eritemato-squamosa al tronco, agli arti, piedi e mani (Fig. 2, 3), attribuita a psoriasi suberitrodermica. Il paziente veniva ricoverato ed iniziava terapia con alte dosi di cortisone per via parenterale: metilprednisolone 160 mg il primo giorno con rapida riduzione fino alla sospensione nel giro di una settimana. Veniva effettuata una biopsia cutanea che confermava la diagnosi di Psoriasi. I test di laboratorio evidenziavano una VES e PCR nella norma, ANA debolmente positivi, ds-DNA negativi, ENA negativi, frazioni del complemento nella norma, ICC negativi. Le analisi convenzionali e l'RX del torace erano normali.

Dopo un'iniziale miglioramento con terapia cortisonica, alla sua sospensione si aveva una recrudescenza di malattia, per cui si decideva il trasferimento del paziente in un reparto di dermatologia. Qui veniva di nuovo fatta una biopsia cutanea che riconfermava la diagnosi di psoriasi e veniva di nuovo iniziata terapia cortisonica con parziale giovamento. Si decideva quindi, dopo consulto con la nostra struttura, di iniziare terapia con ciclosporina-A, il cui effetto è in corso di valutazione.

## DISCUSSIONE

Come nella maggior parte dei casi descritti anche il nostro paziente non aveva storia né familiarità per psoriasi. Non vi erano segni clinici di infezioni intercorrenti, in particolare ad eziologia streptococcica, che potessero spiegare l'induzione di psoriasi. D'altronde le infezioni streptococciche determinano la variante guttata della malattia e non una forma suberitrodermica come nel nostro caso. La malattia per cui è stato usato l'Infliximab era il M. di Crohn con spondiloartrite: non c'era quindi alcun dubbio diagnostico riguardo ad una spondiloartrite psoriasica misconosciuta. È certo quindi che la terapia con Infliximab abbia indotto questa grave reazione paradossale di psoriasi diffusa ad evoluzione suberitrodermica.

Ad oggi si conoscono circa 50 casi descritti in letteratura di psoriasi indotta da inibitori del TNF-alfa. Sebbene circa la metà siano secondari all'uso di Infliximab, la restante parte è attribuibile all'uso di Etanercept ed Adalimumab, evidenziando quindi che si tratta di un effetto collaterale di classe e non di molecola (8, 11). Nessun caso di psoriasi diffusa suberitrodermica è stato finora descritto, men-

tre tutti i casi descritti appartengono alle varianti volgare, pustolosa palmo-plantare, guttata e a placche. Il nostro caso, oltre alla severità dell'estensione, ha destato molta preoccupazione per una possibile evoluzione in una forma francamente eritrodermica con conseguente perdite di liquidi, elettroliti e disfunzione termica.

Nei casi descritti l'insorgenza della psoriasi avveniva dopo la 12<sup>a</sup> settimana dall'inizio della terapia con l'anti-TNF; nel nostro caso l'insorgenza è avvenuta prima, all'8<sup>a</sup> settimana, con recrudescenza e diffusione alla 10<sup>a</sup> settimana. La psoriasi si è protratta ben oltre il tempo dell'emivita farmacologica dell'Infliximab, confermando il dato, già acquisito con le altre osservazioni, che non sempre la malattia regredisce alla sospensione del farmaco e quando questo succede, se per ragioni cliniche si somministra nuovamente l'anti-TNF, sempre si ha una riattivazione della malattia psoriasica. Ciò conferma come la psoriasi sia una reazione collaterale, direttamente collegata all'uso degli inibitori del TNF-alfa.

Risulta difficile spiegare come una classe di farmaci che cura in maniera inequivocabile la psoriasi, possa invece in alcuni individui indurre la comparsa della malattia, anche in maniera permanente.

Sono state postulate varie teorie, non ultima l'importanza di una predisposizione genetica. Il nostro caso escluderebbe questa ipotesi in quanto due familiari diretti del paziente erano da mesi in cura con Infliximab, senza evidenziare alcuna reazione cutanea.

È stato ipotizzato che un ruolo importante nell'induzione della psoriasi da parte dell'anti TNF-alfa possano giocare le T-cell con espressione CXCR3, che sono state ritrovate nelle lesioni cutanee psoriasiche in pazienti trattati con questi farmaci (12). Un'ipotesi più recente e più suggestiva prende in considerazione il ruolo dell'INF-alfa. Si è già ricordato come l'INF-alfa, somministrato per la cura dell'epatite C, possa provocare eruzioni psoriasiche diffuse. Sappiamo che l'equilibrio tra la produzione di TNF-alfa e INF-alfa protegge dallo sviluppo di autoimmunità (13). Si è ipotizzato che il rapido ed intenso blocco del TNF-alfa possa determinare un incremento ed un potenziamento dell'azione dell'INF-alfa con induzione di una malattia autoimmune quale la Psoriasi (14). A conferma di questa ipotesi sta l'osservazione che l'INF-alfa, non bloccato dall'TNF, può attivare le cellule predendritiche plasmocitoidi con produzione di autoanticorpi ed innesco di malattie autoimmuni, quali il LES (15). Inoltre le stesse cellule predendritiche plasmocitoidi, attraverso la produzione di INF-alfa, possono indurre una franca psoriasi in modelli murini (16). L'ipotesi appare suggestiva ma necessita di conferma attraverso nuove osservazioni ed ulteriori studi clinici.

Al momento l'induzione di psoriasi da parte degli inibitori del TNF-alfa è da considerarsi una reazione paradossale ed ancora in parte misteriosa, alla luce del comprovato e riconosciuto effetto terapeutico di questi farmaci proprio sulla psoriasi.

#### RIASSUNTO

Viene descritto il caso di un giovane maschio, affetto da Morbo di Crohn con Spondiloartrite reattiva trattato con Infliximab alla dose di 3 mg/kg. Dopo 15 giorni dalla 3<sup>o</sup> infusione il paziente sviluppava una prima eruzione psoriasica al palmo delle mani ed alla pianta dei piedi, per la quale veniva iniziata terapia cortisonica topica. Dopo un'iniziale miglioramento, il paziente presentava una diffusione dell'eruzione psoriasica a tutto il tronco ed agli arti con un aspetto suberitrodermico. Viene considerata la patogenesi possibile di questo effetto paradossale dell'anti-TNF. Pur essendo ancora in parte oscure le cause, si dà importanza patogenetica all'inibizione del TNF-alfa con conseguente potenziamento dell'azione dell'INF-alfa, a sua volta induttore potenziale di Psoriasi.

**Parole chiave** - Psoriasi, Infliximab, effetto paradossale, TNF-alfa, INF-alfa.

**Key words** - Psoriasis, Infliximab, paradoxical effect, TNF-alpha, INF-alpha.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-65.
2. Wolfe JT, Singh A, Lessin SR, Jarworsky C, Rook A H. De novo development of psoriatic plaques in patients receiving interferon alfa for treatment of erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 887-93.
3. Taylor C, Burns DA, Wiselka M J. Extensive psoriasis induced by interferon for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365-7.
4. Adams DR, Bucket T, Sceppe JA. Infliximab associat-

- ed new onset psoriasis. *Drugs Dermatol* 2006; 5: 178-9.
5. Thielen AM, Kuenzli S, Saurat JH. Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. *Dermatology* 2005; 211: 209-17.
  6. Thurber M, Feasel A, Stroehlein J, Hymes SR. Pustular psoriasis induced by Infliximab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 439-40.
  7. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Pauffler 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.
  8. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratiagos A. Psoriasis induced by Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy .A Paradoxical Adverse Reaction. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2513-8.
  9. Kary S, Worm M., Audring H, Husher 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 alfa antagonists. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 405-7.
  10. Vereza MM, Del Pozo J, Yebra-Pimentel MT, Porta A, Fonseca E. Psoriasiform eruption induced by Infliximab *Ann Pharmacother* 2004; 38: 54-7.
  11. Ritchlin C, Tausk F. A medical conundrum: onset of psoriasis in patients receiving antitumor necrosis factor agents *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1541-4.
  12. Aeberli D, Seitz M, Juni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-alfa inhibitors. *Rheumatology* 2005; 44: 172-5.
  13. Banchereau J, Pascual V, Palucka AK. Autoimmunity through cytochine-induced dendritic cell activation. *Immunity* 2004; 20: 539-50.
  14. de Gannes GC, Ghoreichi M, Pope J, Russel A, Adam S, Shojania K, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-alfa Inhibitors in patients with rheumatologic conditions *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-31.
  15. Bennet L, Palucka AK, Arce E , Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in sistemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med* 2003; 197: 711-23.
  16. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alfa production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.