

# Reacción dermatológica fatal después de infliximab

Carmen Roqué<sup>1</sup>, Cintia Lastra<sup>1</sup>, Laura Onetti<sup>1</sup>, Eduardo Mussano<sup>2</sup>, María Elisa Dionisio de Cabalier<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médicos de planta, <sup>2</sup>Prof. Asociado Jefe del Servicio. Servicio de Reumatología. Hospital Nacional de Clínicas. U.H.M.I.1 FCM. UNC. Córdoba. <sup>3</sup>Profesora Titular y Jefe de Servicio I° Cátedra de Patología - Hospital Nacional de Clínicas- FCM.UNC. Córdoba.

## Resumen

El uso de agentes biológicos es cada vez más frecuente en todos los grupos etarios y aún se desconoce en su totalidad el abanico de efectos adversos a corto y largo plazo que estas drogas pueden causar. Se presenta el caso de una paciente de 73 años con una reacción severa a terapia biológica con anti-TNF (infliximab) que lleva a complicaciones graves y posteriormente a la muerte.

**Palabras claves:** artritis reumatoidea, drogas biológicas, efectos adversos severos.

## Introducción

La artritis reumatoidea (AR) afecta con frecuencia a pacientes de la tercera edad, lo que obliga a profundizar en el manejo cuidadoso de agentes biológicos y en el conocimiento de los riesgos potenciales de esas drogas con aumento de la comorbilidad en este grupo etario. Entre las reacciones adversas a estos fármacos, las cutáneas son probablemente la manifestación más frecuente. Este tipo de reacciones se manifiestan en su mayoría por fenómenos de hipersensibilidad o inmunomediadas. Todo tipo de lesiones cutáneas relacionadas con los fármacos se denominan toxicodermias. La utilización permanente de nuevos fármacos, y el incremento de utilización de los ya existentes, hacen que tanto la cantidad como la morfología de las toxicodermias estén en constante incremento.

## Objetivo

Reportar reacciones adversas inusuales y agresivas en un paciente tratado con infliximab.

## Correspondencia

Eduardo D. Mussano  
E-mail: reumahnc@fcm.unc.edu.ar

## Summary

The utilization of biologic agents is growing increasingly in every age group and the entirely possibilities of adverse effects that this drugs may cause in short and long terms, are still unknown. We report the case of a 73 years old woman with a severe reaction to biological therapy with anti-TNF (infliximab) that leads to serious complications and later to death.

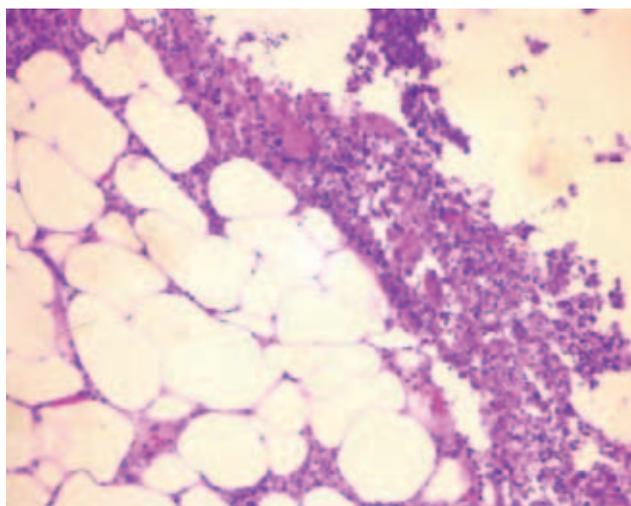
**Key words:** rheumatoid arthritis, biologic drugs, serious adverse effects.

## Caso clínico

Mujer de 73 años con diagnóstico de AR seronegativa desde el año 1994, con escasa adherencia a los controles médicos de seguimiento y tratamiento. Desde el 2008, retorna a los controles; desde entonces la conducta terapéutica consistió en combinación de distintos esquemas de drogas modificadoras de la artritis reumatoidea - metotrexato, ácido fólico, hidroxiclороquina, glucocorticoides y leflunomida - (DMARs). Ante la pobre respuesta clínica y bioquímica a dosis plenas, se inicia tratamiento biológico con anti-TNF (infliximab + metotrexato) el cual se suspende luego de la segunda infusión debido al desarrollo de una celulitis asociada a tenosinovitis severa en cara anterior de antebrazo izquierdo (diagnóstico clínico-ecográfico), continuando terapia sólo con metotrexato y esteroides. Se indica cefalexina rotando luego a ciprofloxacina. Posteriormente la paciente desarrolla lesiones nodulares, eritematosas, dolorosas no descamativas con sensación de ardor y calor, localizadas en forma bilateral en brazos y antebrazos, planteándose diagnóstico presuntivo de eritema nodoso (Figura 1). La biopsia de la lesión fue compatible con paniculitis (Figura 2). Días más tarde aparece lesión eritemato-violácea, caliente, do-



**Figura 1.** Lesiones nodulares, eritematosas, dolorosas y no descamativas localizadas en forma bilateral en brazos y antebrazos.



**Figura 2.** Paniculitis. Presencia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares neutrófilos en los tractos lobulillares del tejido celular subcutáneo. (hematoxilina eosina. 400 X).

lorosa en región inguinal izquierda, que progresa hacia cara antero-lateral interna del muslo izquierdo, fenómeno de Raynaud en ambas manos junto con pequeñas úlceras en pulpejos (cicatrices digitales) y lesión ulcerosa profunda con necrosis en pulpejo del tercer dedo en mano izquierda que por mala evolución termina en la amputación quirúrgica de la última falange. Días después desarrolla celulitis en cara antero-lateral interna del muslo izquierdo y en cara anterior de la tibia derecha (Figura 3) con nueva biopsia de la zona que muestra necrosis colicuativa inespecífica (Figura 4). Además presenta artritis de la rodilla derecha con impotencia funcional. Comienza con fiebre alta y reacti-

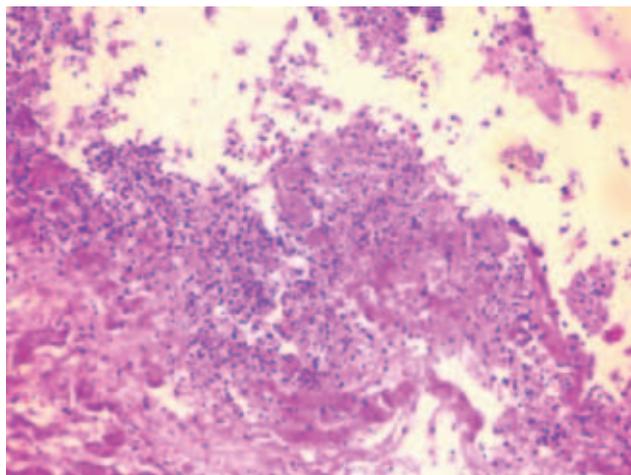
vación de su cuadro articular, lo que requiere internación. Se inicia clindamicina-ciprofloxacina endovenosas en forma empírica, con cultivos reiteradamente negativos. Todo el laboratorio inmunológico también fue negativo. A los dos días aparecen en brazo y pierna derecha nuevas lesiones eritematosas violáceas, induradas, dolorosas, que van progresando en extensión evolucionando a úlceras necróticas (Figura 5). Se solicita nueva biopsia de piel (MMII), resultando vasculitis leucocitoclástica (Figura 6). Continúa la fiebre, se extienden lesiones cutáneas; aparecen aftas orales; se rotan antibióticos. Continúa con esteroides 60 mg/día. Se decide pancultivar nuevamente y realizar nuevo pedido de serología para VHC, VHB, crioglobulinemia, complemento, anticardiolipinas, resultando todos negativos. Se indica gammaglobulina endovenosa (IGEV). Hay severo compromiso del estado general, con plaquetopenia y leucocitosis con neutrofilia y alteración de la función renal. La paciente presenta fallo multiorgánico y fallece al día siguiente sin haber podido realizar tratamiento indicado (IGEV). Quedó pendiente el dosaje de anticuerpos anti-infliximab (por falta de reactivos en nuestro medio).

## Discusión

El uso de agentes biológicos tipo anti-TNF comenzó ya en nuestro medio hace más de 10 años y desde aquel entonces no sólo se trata de destacar sus efectos benéficos en cuanto a lograr el control o la remisión de enfermedades reumáticas inflamatorias sino también los efectos adversos a corto y largo plazo que estas drogas pueden causar. Los primeros y más conocidos de los fármacos biológicos son aquellos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (TNF), citoquina



**Figura 3.** Celulitis necrotizante en cara antero-lateral interna del muslo izquierdo.

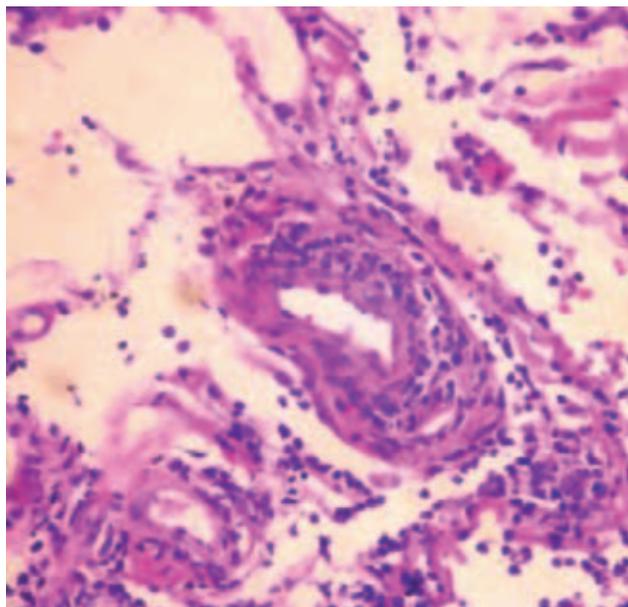


**Figura 4.** Hipodermis con cambios intensos a nivel septal e interlobulillar con focos de necrosis colicuvativa (HE 40X).

proinflamatoria implicada en la fisiopatología de diversas enfermedades. El primer fármaco anti-TNF disponible en nuestro país fue el infliximab, anticuerpo monoclonal quimérico<sup>1,2,3</sup>. Asociada a la utilización de estos fármacos se ha descrito también la aparición de diversos efectos adversos relacionados con su administración. Varios de estos efectos secundarios han sido observados y registrados en algunos trabajos al respecto<sup>4,5</sup>. Generalmente, la mayor preocupación asociada a esta terapéutica ha sido el desarrollo de infecciones, tanto comunes como oportunistas, y el desarrollo de anticuerpos, que han sido también fuente de diversos estudios y publicaciones. Sin embargo, recientemente, se ha resaltado la importancia de la piel como uno de los principales órganos diana de los efectos secundarios de estos tratamientos<sup>6,7</sup>. Además de las lesiones cutáneas relacionadas directamente con la administración del fármaco, se han observado un amplio espectro de lesiones



**Figura 5.** Úlceras necróticas profundas en pierna derecha.



**Figura 6.** Vasculitis leucocitoclástica. Infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos con polvo nuclear en la pared de los vasos hipodérmicos (HE 40X).

dérmicas de morfología y etiología diversa, llamando la atención el desarrollo de enfermedades cutáneas inmuno-mediadas como un fenómeno emergente relacionado con este tratamiento<sup>8</sup>. Así, se han descrito casos de psoriasis, erupciones eczematosas, infección por herpes zoster, infecciones bacterianas y fúngicas, erupciones liquenoides, vasculitis cutánea, alopecia, pénfigo, lupus eritematoso cutáneo, vitiligo y linfomas cutáneos, entre otros<sup>9,10,11</sup>. Hay publicaciones sobre el desarrollo de vasculitis cutánea asociada al tratamiento con anti-TNF, principalmente leucocitoclástica y, menos frecuentemente, necrotizante<sup>12,13,14</sup>. La lesión cutánea característica es la púrpura palpable, pero en nuestro caso fue una lesión eritemato-violácea que evolucionó a úlcera y posterior necrosis. En ocasiones, las lesiones cutáneas se inician en el lugar de la inyección del fármaco extendiéndose y afectando otras áreas cutáneas apoyando un posible mecanismo de vasculitis por hipersensibilidad mediada por antígeno<sup>15</sup>.

Si bien, en la mayoría de casos, se observa una mejoría de las lesiones tras la discontinuación del fármaco anti-TNF, esta paciente evolucionó hacia un empeoramiento del estado general. Llama la atención la agresividad de las lesiones cutáneas, el compromiso sistémico y la mala evolución posterior a pesar de haber retirado infliximab. Los diagnósticos diferenciales planteados fueron eritema necrótico (tipo fenómeno de Lucio), celulitis, paniculitis, eritema nodoso medicamentoso, síndrome de Sweet, enfermedad de Behcet, vasculitis por hipersensibilidad y vasculitis necrotizante inmunomediada (secundaria a infliximab).

## Conclusiones

La vasculitis severa puede ser una causa de efecto adverso serio asociado a la terapia con anti-TNF. El tratamiento de pacientes bajo este tipo de terapia necesita de controles adecuados y de rápidas respuestas médicas terapéuticas ante la aparición de signos o síntomas compatibles con efecto adverso serio. El compromiso dérmico tipo vasculitis fue muy severo y culmina con la muerte de la paciente.

## Bibliografía

1. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69: 976-86.
2. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1552-63.
3. Rosenblum H, Amital H. Anti-TNF therapy: safety aspects of taking the risk. *Autoimmun Rev*. 2011;10: 563-8.
4. L Carmona, JJ Gómez-Reino, R González, Grupo de Estudio BIOBADA-SER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas (BIOBADASER): Informe de la situación a 14 de enero de 2005. *Reumatol Clin*, 2005; 1(2):95-111.
5. De la Vega M, Casado G, et al. Primer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol*. 2011; 22(4):40-54.
6. 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 Sep;61:486-504.
7. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology*. 2003; 206:388-90.
8. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, de Groot E, Nurmohamed MT, et al. Development of anti-infliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:711-5.
9. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasisiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol*. 2007;34:468-72.
10. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J, Masterpol KS, Scheinman PL, Stadecker MJ, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61: 104-11.
11. Lee HH, Song IH, Friedrich M, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007;156:486-91.
12. McIlwain L, Carter JD, Bin-Sagheer S, Vasey FB, Nord J. Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol*. 2003 May-Jun;36(5):411-3.
13. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee JH, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol*. 2004;31:1955-8.
14. McCain ME, Quinet RJ, Davis WE. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology*. 2002;41:116-7.
15. 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.