

# Sarcoidosis pulmonar inducida por Infliximab en un paciente con Artritis Psoriásica. Ausencia de recidiva tras cambio a Golimumab

Isabel de la Morena Barrio<sup>1</sup>, Desamparados Ybáñez García<sup>2</sup>, Carlos Feded Olmos<sup>3</sup>, Juan José Alegre Sancho<sup>4</sup>

## Resumen

La sarcoidosis es un efecto secundario raro, pero no excepcional, de distintas terapias anti-TNF $\alpha$  (adalimumab, etanercept e infliximab), que puede obligar a la retirada del fármaco y a cambio de diana terapéutica, en base a un supuesto "efecto de clase". Comunicamos un caso en un paciente con artritis psoriásica (APs) con una sarcoidosis pulmonar paradójica inducida por infliximab (IFX) sin recidiva de la misma tras inicio y mantenimiento de golimumab durante más de tres años.

- 1 Hospital La Plana, Villarreal (Castellón).
- 2 Hospital Doctor Peset, Valencia.
- 3 Hospital La Fe, Valencia.
- 4 Hospital Doctor Peset, Valencia.

## Correspondencia:

Isabel de la Morena Barrio

✉ delae84@gmail.com

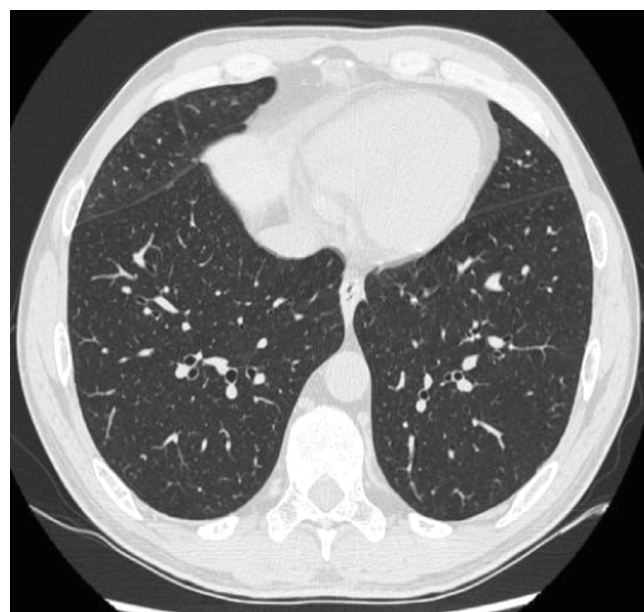
## Caso clínico

Varón de 44 años afecto de una APs que debutó en 2002 en forma de una poliartritis simétrica con afección de pequeñas articulaciones de manos y dactilitis en pies, junto con afección cutánea y ungueal. Tras fracaso al tratamiento con sulfasalacina, metotrexato (MTX) y ciclosporina por su afectación articular, se decidió comenzar terapias anti-TNF $\alpha$  en 2006. Se inició tratamiento con etanercept (ETN) en monoterapia, consiguiendo remisión cutánea y articular, y persistiendo la afección ungueal. A los 28 meses del tratamiento se retiró ETN por pérdida de eficacia terapéutica, iniciándose tratamiento con IFX, primero en monoterapia y posteriormente en combinación con MTX, con el que se pudo controlar de nuevo la afección cutánea y articular, pero no la afección ungueal.

23 meses después, el paciente consultó por tos seca, disnea, dolor pleurítico, fiebre de 38,5°C y as-tenia de 1 semana de duración. En la exploración física, destacaba el hallazgo de crepitantes tipo velcro bibasales a la auscultación respiratoria. En la radiografía simple de tórax se evidenciaron adenopatías hiliares bilaterales y un patrón intersticial reticular bilateral de predominio en bases con consolidaciones alveolares bibasales. Se retiró entonces el tratamiento con IFX y MTX, y se inició terapia antibiótica empírica de amplio espectro y oxigenoterapia. Análíticamente, destacaba una elevación de reactantes de fase aguda y una discreta elevación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 60,3 (8,0-54 U/L). Los estudios microbiológicos fueron negativos. En el TCAR torácico (**Figura 1**) se confirmaron las adenopatías mediastínicas hiliares bilaterales junto a una afección intersticial con reticulación subpleural y



**Figura 1.** Se aprecia la afección intersticial con reticulación subpleural.



**Figura 2.** Se aprecia en un corte a la misma altura que la Figura 1 la normalización completa del patrón intersticial previo.

gradiente ápico-basal, bronquiectasias por tracción en lóbulo medio y lóbulos inferiores, y nódulos centrolobulillares en lóbulos superiores.

Se realizaron pruebas funcionales respiratorias en las que objetivó una capacidad vital forzada (Forced Vital Capacity) (FVC) de 91%, un volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo (Forced Expiratory Volume) (FEV1) de 98%, un índice de Tiffenau (Tiff) de 90%, una capacidad de difusión libre de CO (DLCO) de 65%. En el test de 6 minutos marcha el paciente recorrió 648 metros, sin desaturación. El estudio se completó con broncoscopia, lavado broncoalveolar (LBA), aspirado bronquial (BAS) y biopsia transbronquial (BTB) identificándose múltiples granulomas de células epiteloideas morfológicamente compatible con sarcoidosis. Todos los cultivos fueron negativos.

Una vez confirmado el diagnóstico de sarcoidosis pulmonar estadio II, se inició tratamiento con prednisona 1 mg/Kg/día vía oral (vo), en pauta des-

cendente hasta su retirada 6 meses después. En el TCAR de control (**Figura 2**), tras la retirada de los corticoides, había desaparecido la afectación intersticial bilateral y difusa, y se había reducido el tamaño de las adenopatías hasta la normalidad.

Análiticamente, el hemograma, la bioquímica, la coagulación y la ECA (18,5 u/l) volvieron a sus cifras de normalidad.

9 meses tras la retirada de IFX y MTX, el paciente presentó un brote con artritis de articulaciones interfalángicas distales (IFD) y lesiones extensas de psoriasis en placas. Una vez informado el paciente y obtenido su consentimiento, se inició tratamiento con golimumab 50mg/mes, con lo que se alcanzó la remisión articular (DAS28: 0.5) y cutánea (PASI: 0), y por primera vez se pudo controlar la afectación ungueal. Tres años después, el paciente se mantiene en remisión articular y cutánea y no ha habido evidencia de recidiva clínica ni radiológica de la sarcoidosis.

## Discusión

Las terapias anti-TNF $\alpha$ , han sido empleadas con eficacia en el tratamiento de la sarcoidosis primaria con afección grave, por su capacidad de bloquear la principal citoquina implicada en el desarrollo y mantenimiento del granuloma sarcoideo, el TNF $\alpha$ .

Se han comunicado numerosos casos de sarcoidosis inducida por diferentes tratamientos biológicos, entre ellos, con mayor frecuencia los fármacos anti-TNF $\alpha$ , (adalimumab (ADA), IFX, y ETN). Esto plantea la relevancia de otros mecanismos implicados en la patogénesis de la sarcoidosis: la terapia anti-TNF $\alpha$  aumenta la expresión de IL-17 e IFN- $\gamma$ , factores que juegan un papel en el desarrollo de esta enfermedad [1,2]. Por este motivo, se ha considerado por algunos autores un "efecto de clase" de los fármacos anti-TNF $\alpha$  [3,4,5]. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha comunicado ningún caso con golimumab.

La incidencia de la sarcoidosis paradójica es baja, aunque esta probablemente infraestimada en los registros de farmacovigilancia, encontrando la mayoría de los casos en la revisión sistemática de la literatura [2,3].

Ante un caso de sarcoidosis paradójica, lo habitual es la retirada [2,4,6] o un cambio de diana terapéutica. Excepcionalmente se han publicado casos en los que se realiza cambio de molécula, manteniendo terapia anti-TNF $\alpha$  sin evidenciar recidiva: destacamos un caso de sarcoidosis paradójica con afectación pulmonar (estadio I) y cutánea (nódulos subcutáneos en extremidades) en una paciente con artritis reumatoide (AR) mientras estaba en tratamiento con ETN, y que, tras cambio a ADA, resuelve la sarcoidosis, y se mantiene en remisión articular y sin recidiva de sarcoidosis tras 24 meses de seguimiento [7].

También de forma excepcional se mantiene el tratamiento con la misma molécula, y remite la enfermedad: como es el caso de un paciente con Enfermedad de Crohn tratado con IFX, que desarrolla

una sarcoidosis pulmonar y una vasculitis cutánea leves que desaparecieron a los 9 meses sin necesidad de retirada del tratamiento [8]. Por otro lado, se han comunicado dos casos en los que la reintroducción de la misma molécula, tras haber sido retirada, produce un rebrote de la sarcoidosis: una paciente con APs que desarrolla una sarcoidosis renal y pulmonar inducida por ETN que se resuelven a la retirada, empeorando al reintroducir de nuevo ETN por actividad de su APs [4], y una paciente con AR que desarrolla una sarcoidosis inducida por ADA y que reaparece al reintroducirlo por actividad de la AR [9].

Teniendo en cuenta que la experiencia comunicada es escasa y heterogénea, queremos señalar que, quizá resulta excesivo considerar que la sarcoidosis paradójica sea "un efecto de clase" de las terapias anti-TNF $\alpha$ . En consecuencia, este caso clínico nos sirve para tener en cuenta que, pacientes que sólo tienen indicación de tratamiento con éstas moléculas, podrían beneficiarse de reintroducir otro fármaco de la misma familia, y tal vez se podría considerar golimumab como una aceptable alternativa terapéutica.

## Bibliografía

1. Wendling D, Prati C. Paradoxical effects of anti-TNF- $\alpha$  agents in inflammatory diseases *Expert Rev. Clin. Immunol.* 10(1), 159–169 (2014).
2. Toussiot É, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- $\alpha$  blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016;2:e000239. doi:10.1136/rmdopen-2015-000239.
3. Javot L, et al. Sarcoidosis and Anti-TNF: a Paradoxical Class Effect? Analysis of the French Pharmacovigilance System Database and Literature Review. *Thérapie* 2011; 66:149-154.
4. Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognised complication. *Intern Med J.* 2012 Jan; 42(1): 89-94.
5. Massara A, Cavazzini L, La Corte R, Trotta F. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Feb; 39(4): 313-9

6. Baha A, Hanazay C, Kokturk N, Turktas H. A Case of Sarcoidosis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment. 2015; 3(1):2324709615571366.
7. Burns AM, Green PJ, Pasternak S. Etanercept-induced cutaneous and pulmonary sarcoid-like granulomas resolving with adalimumab. J Cutan Pathol. 2012 Feb; 39(2): 289-93.
8. Numakura T, Tamada T, Nara M, et al. Simultaneous development of sarcoidosis and cutaneous vasculitis in a patient with refractory Crohn's disease during infliximab therapy. 2016; 16:30.
9. Scailteux LM, Guedes C, Polard E, Perdriger A. Sarcoidosis after adalimumab treatment in inflammatory rheumatic diseases: a report of two cases and literature review. Presse Med. 2015 Jan;44(1):4-10. doi: 10.1016/j.lpm.2014.06.028. Epub 2014 Dec 19.

**Opina sobre este artículo:**

<http://medicalia.org.es/>

Los médicos disponen de una red social para intercambiar experiencias clínicas, comentar casos y compartir conocimiento. También proporciona acceso gratuito a numerosas publicaciones. **¡Únase ahora!**

**Publish with iMedPub**

<http://www.imed.pub>

Acta Reumatológica es una revista que tiene por fin la difusión de estudios clínicos relacionados con aspectos prácticos del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con patología reumatológica, de estudios epidemiológicos relacionados con patología inflamatoria y musculoesquelética de presentación común o infrecuente en la práctica clínica tanto en población adulta como pediátrica, de casos clínicos de patología poco habitual o de presentaciones inusuales de patología frecuente, de imágenes didácticas e ilustrativas en reumatología y del estado actual e innovación en la formación especializada en reumatología.