



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
www.actasdermo.org



## CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

### Sarcoidosis pulmonar y ganglionar en un paciente con psoriasis durante terapia anti-TNF alfa: nuevo caso de fenómeno paradójico



#### Pulmonary and Lymph Node Sarcoidosis Associated With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in a Patient With Psoriasis: A New Case of This Paradoxical Phenomenon

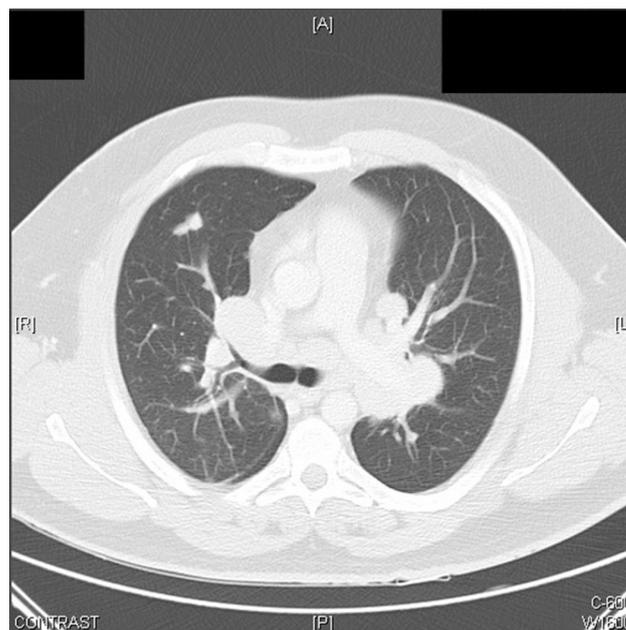
Sra. Directora:

Se presenta un varón de 43 años de edad, con antecedentes de encefalopatía anóxica perinatal leve, obesidad desde la infancia y psoriasis en placas grave desde los 28 años, sin control con tratamientos tópicos.

Previo al inicio del tratamiento sistémico, el paciente presentaba múltiples placas eritematodescamativas infiltradas de predominio en región lumbosacra y piernas con un PASI > 15. Sin embargo, no mostraba afectación ungueal ni articular. Dado el grado de dependencia del paciente y la falta de respuesta a tratamientos sistémicos previos con acitretino o metotrexato, se decidió instaurar terapia biológica, por lo que se solicitaron como pruebas complementarias analítica (hemograma, bioquímica y sedimento urinario), radiografía de tórax y prueba de la tuberculina con resultado dentro de la normalidad. Finalmente se inició tratamiento con etanercept 50 mg s.c. por semana, tras realizar la inducción, obteniéndose una buena respuesta clínica y alcanzando un PASI del 75% a las 10 semanas.

Durante el transcurso de la terapia con anti-TNF y tras dos años de seguimiento dentro de la normalidad, se objetivó una leucopenia moderada mantenida en analíticas seriadas, motivo por el cual se decide solicitar una radiografía de tórax, una serología y valoración por hematología. Tras una anamnesis exhaustiva el paciente no refería sintomatología sistémica acompañante.

En la radiografía de tórax se halló una masa parahiliar que se correlacionó con múltiples adenopatías mediastínicas, parahiliares y supraclaviculares, así como múltiples nódulos pulmonares en la TAC de alta resolución (fig. 1). Ante la sospecha de un proceso linfoproliferativo se realizó una mediastinoscopia para la toma de una biopsia ganglio-



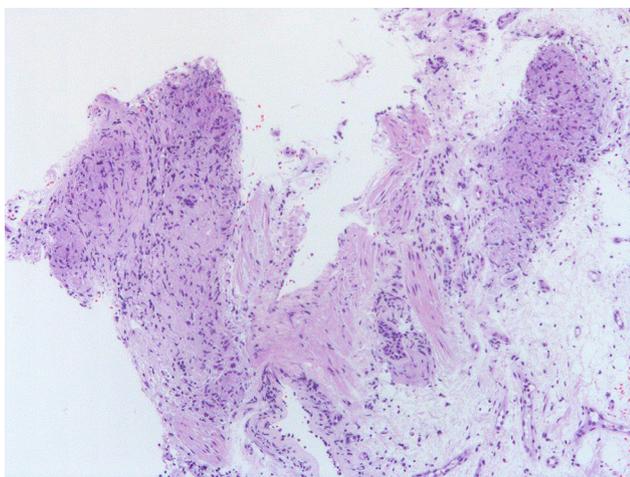
**Figura 1** Múltiples nódulos en mediastino y ambos hilos en disposición en conglomerado y en fosa supraclavicular izquierda así como afectación pulmonar nodular en corte transversal de TAC de alta resolución.

nar. En la histología se evidenció una inflamación crónica granulomatosa no caseificante con tinción de Ziehl-Nielsen negativa y PCR para *Mycobacterium tuberculosis* negativa (fig. 2).

Con todo ello se llegó al diagnóstico de sarcoidosis pulmonar y ganglionar, se suspendió el tratamiento con anti-TNF y dada la ausencia de sintomatología respiratoria se optó por una actitud conservadora con seguimiento clínico y radiológico del paciente.

Transcurridos 6 meses desde el diagnóstico de sarcoidosis y en ausencia de tratamiento con anti-TNF, se constató una mejoría radiológica (fig. 3) con disminución notable de las linfadenopatías y hemograma dentro de la normalidad.

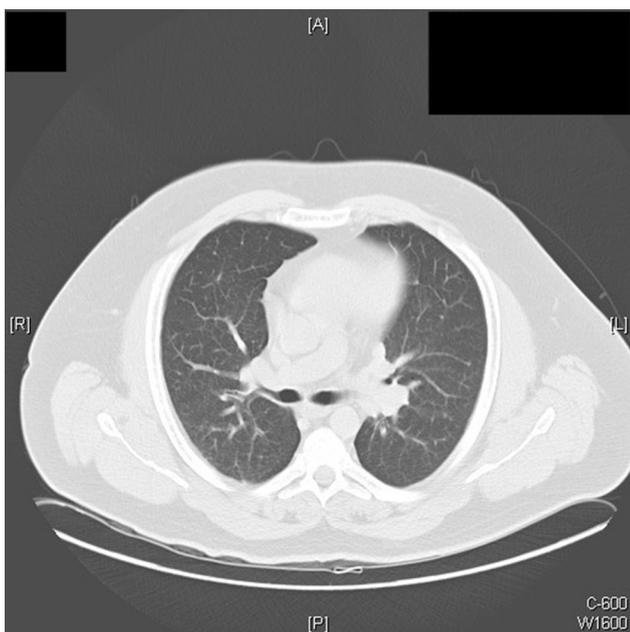
El uso cada vez más extendido de los fármacos anti-TNF alfa en el campo de la reumatología, dermatología y en otras enfermedades autoinflamatorias fuera de ficha técnica justifica un aumento en la incidencia de fenómenos paradójicos en los últimos años<sup>1</sup>. Se trata de exacerbaciones o aparición de procesos inflamatorios que habitualmente mejoran con el



**Figura 2** Inflamación crónica granulomatosa no caseificante en la biopsia transbronquial. Tinción hematoxilina-eosina. 200x.

uso de anti-TNF<sup>2</sup> como son las erupciones psoriasiformes<sup>3</sup>, las uveítis y el desarrollo de otras enfermedades granulomatosas (enfermedad de Cronh y sarcoidosis). El mecanismo etiopatogénico de estos fenómenos todavía resulta controvertido aunque se postula que se trata de una disregulación en la cascada proinflamatoria compensatoria ante el bloqueo del TNF<sup>4</sup>.

Se han descrito menos de 50 casos de sarcoidosis pulmonar inducida por el tratamiento con anti-TNF en la literatura, y tan solo en 27 de ellos la sarcoidosis fue confirmada histológicamente<sup>5,6</sup>. La mayoría de los casos se desarrollaron en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias, predominantemente en artritis reumatoide (15%) y las siguientes más frecuentes fueron la espondiloartropatía (7%) y la artropatía psoriásica (4%). El anti-TNF más



**Figura 3** TAC de alta resolución con una reducción significativa de los nódulos pulmonares y adenopatías parahiliares transcurridos 6 meses desde el diagnóstico y tras la interrupción del tratamiento con anti-TNF.

empleado fue etanercept (52%) seguido de infliximab (30%) y adalimumab (18%). El diagnóstico de sarcoidosis se produjo a los 23 meses de tratamiento de media<sup>7</sup>. En todos de ellos se suspendió el tratamiento y en la mitad de los pacientes se instauró terapia con glucocorticoides siendo la evolución de la sarcoidosis satisfactoria con resolución completa en la mayoría (89%)<sup>7</sup>.

El desarrollo de sarcoidosis pulmonar en pacientes con psoriasis sin afectación articular en tratamiento con anti-TNF es más raro, o al menos no se ha registrado con tanta frecuencia en la literatura, siendo este el segundo caso inducido por etanercept publicado hasta ahora<sup>8</sup>.

Las diferencias en posología y seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con anti-TNF en reumatología respecto a aquellos con patología exclusivamente cutánea podría justificar esta diferencia de incidencia.

A pesar de que el mecanismo etiopatogénico se desconoce, se ha sugerido que los anti-TNF podrían modular la expresión de determinadas citoquinas como IL-2, IL-18 y IFN- $\gamma$ . Aunque todos los fármacos anti-TNF ejercen su acción bloqueando esta citoquina proinflamatoria, estos tienen importantes diferencias tanto en su estructura como en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. La mayor incidencia de sarcoidosis con etanercept en comparación con otros anti-TNF podría explicarse por el hecho de que se une solo de forma parcial al TNF transmembrana, dejando libre la forma soluble monomérica, y no produce lisis celular, por lo que la inhibición del TNF no sería suficiente para prevenir la formación del granuloma<sup>9</sup>.

Cada vez son más numerosas las patologías que podrían beneficiarse del uso de fármacos con acción anti-TNF en dermatología; tradicionalmente la enfermedad por excelencia ha sido la psoriasis<sup>10</sup>, pero más recientemente se ha descrito su eficacia en otras enfermedades de base inflamatoria como la hidrosadenitis supurativa y el pioderma gangrenoso. El desarrollo de fenómenos paradójicos en el transcurso de tratamientos con anti-TNF está en aumento, especialmente la sarcoidosis, por lo que es importante para el dermatólogo tener en cuenta y reconocer precozmente esta posible complicación.

### Bibliografía

1. Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an under-recognized complication. *Intern Med J.* 2012;42:89-94.
2. Lamrock E, Brown P. Development of cutaneous sarcoidosis during treatment with tumour necrosis alpha factor antagonists. *Australas J Dermatol.* 2012;53:87-90.
3. Puig L, Morales-Múnera CE, López-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.
4. Burns AM, Green PJ, Pasternak S. Etanercept-induced cutaneous and pulmonary sarcoid-like granulomas resolving with adalimumab. *J Cutan Pathol.* 2012;39:289-93.
5. Pink AE, Fonia A, Smith CH, Barker JN. The development of sarcoidosis on antitumour necrosis factor therapy: a paradox. *Br J Dermatol.* 2010;163:648-9.
6. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gómez-Puerta JA, Hernández MV, Sanmartí R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:208-12.

7. Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1446–8.
8. Cathcart S, Sami N, Elewski B. Sarcoidosis as an adverse effect of tumor necrosis factor inhibitors. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:609–12.
9. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:34–8.
10. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504–9.

L. Padilla-España\*, S. Habicheyn-Hiar y M. de Troya

*Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España*

\* Autor para correspondencia.

*Correo electrónico:* [laupadesp@gmail.com](mailto:laupadesp@gmail.com)  
(L. Padilla-España).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.011>

## Déficit de vitamina B12 y sus diversas manifestaciones dermatológicas



### Vitamin B12 Deficiency and its Numerous Skin Manifestations

*Sr. Director:*

Mujer de 59 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y gota, en tratamiento con metformina, valsartán, enalapril y alopurinol. Consultó en dermatología por un cuadro de un mes de evolución de máculas hiperpigmentadas, inicialmente palmo-plantares, con posterior compromiso cutáneo generalizado de predominio flexural (figs. 1 y 2). Destacaban además máculas hiperpigmentadas en labios y melanoniquia longitudinal en manos (fig. 3). Se planteó diagnóstico de liquen plano pigmentoso inverso versus reacción adversa a medicamentos de tipo liquenoide. Se realizaron dos biopsias cutáneas que demostraron una dermatitis perivasculare superficial espongiótica psoriasiforme con eosinófilos, compatible con reacción adversa a medicamentos. A los seis meses de seguimiento la paciente presentó ictericia mucocutánea, astenia y disnea de reposo, por lo que se solicitaron exámenes, revelando una anemia megaloblástica severa (tabla 1). Dentro del estudio etiológico se encontraron títulos altos de anticuerpos contra células parietales y factor intrínseco, asociados a endoscopia digestiva alta con inflamación atrófica crónica en mucosa gástrica. Los siguientes exámenes resultaron dentro de rangos normales: perfil de hierro, folatos, cortisol, TSH, T4L, RPR, serologías VIH, hepatitis B y C. Se inició tratamiento con vitamina B12 intravenosa. La paciente evolucionó de forma satisfactoria con regresión parcial de lesiones cutáneas y remisión hematológica completa a los cinco meses de seguimiento (tabla 1).

La vitamina B12 cumple un rol relevante en la síntesis de ADN y ARN celular, actuando como un cofactor enzimático<sup>1</sup>. Su deficiencia suele manifestarse de forma subaguda a partir de la extinción de las reservas corporales. Puede deberse a un problema nutricional, ausencia de factor intrínseco, aclorhidria, enfermedad ileal, malnutrición, síndromes malabsortivos, entre otros<sup>2</sup>. Tanto el diagnóstico como el tratamiento resultan de gran relevancia clínica,

principalmente por el progresivo compromiso hematológico y neurológico.

Dentro de las manifestaciones cutáneas se han descrito: hiperpigmentación generalizada, glositis, alteraciones ungueales y canicie precoz. La hiperpigmentación suele verse más acentuada en extremidades, principalmente dorso de las manos y pies, áreas flexurales y, menos frecuentemente, en las uñas, lengua o mucosa oral<sup>3</sup>. Dado el carácter inespecífico de la hiperpigmentación, se debe considerar una amplia serie de diagnósticos diferenciales: diabetes mellitus, enfermedad de Addison, síndrome de Cushing, lesiones postinflamatorias, amiloidosis, melanosis cutis, depósito de metales pesados, enfermedad tiroidea, neoplasias, reacciones medicamentosa, porfiria cutánea tarda, entre otros<sup>4</sup>.

Aún existe controversia en relación a la fisiopatología de la hiperpigmentación. La primera hipótesis fue reportada por Gilliam y Cox<sup>5</sup>, quienes afirmaron que los pacientes con déficit de vitamina B12 tienen niveles bajos de glutatión reducido. Es sabido que el glutatión reducido inhibe la acción tirosinasa, impidiendo, a través de ese mecanismo, la melanogénesis. Al existir niveles bajos de glutatión aumentaría la actividad tirosinasa y, en consecuencia, mayor melanogénesis. Griep<sup>6</sup> planteó la influencia de la biopterina, una sustancia necesaria para la hidroxilación de la fenilalanina. La fenilalanina tiene un rol en la síntesis de melanina, por lo que niveles elevados de esta sustancia podrían explicar la hiperpigmentación. Marks<sup>3</sup> plantea que habría un cambio en la distribución de la melanina, afirmando que en las anemias megaloblásticas existe un defecto en el transporte o incorporación de la melanina dentro de los queratinocitos.

Para establecer el diagnóstico se requiere de un correcto reconocimiento de las manifestaciones cutáneas y del eventual compromiso sistémico concomitante. La analítica sanguínea puede presentar macrocitosis, núcleos inmaduros y granulocitos hipersegmentados, pudiendo existir un alza de los niveles plasmáticos de lactato deshidrogenasa y bilirrubina, tal como en el caso presentado. Niveles bajos de vitamina B12 (< 200 µg/ml) tienen una sensibilidad que fluctúa entre 65 y 95%<sup>1</sup>, por lo que resulta necesario complementar con exámenes de mayor sensibilidad. Niveles de ácido metilmalónico >400 nmol/lit y homocisteinemia >21 µmol/lit presentan sensibilidades de 98 y 96% respectivamente<sup>1</sup>. Una vez confirmado el diagnóstico, es recomendable indagar en la causa del déficit. En casos