

UC Davis

Dermatology Online Journal

Title

Micosis fungoide e inhibidores del TNF α : ¿riesgo o beneficio?

Permalink

<https://escholarship.org/uc/item/5h25d0xs>

Journal

Dermatology Online Journal, 22(5)

Authors

Maroñas-Jiménez, Lidia
Burillo-Martínez, Sara
Tous-Romero, Fátima
et al.

Publication Date

2016

DOI

10.5070/D3225030954

Copyright Information

Copyright 2016 by the author(s). This work is made available under the terms of a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License, available at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Peer reviewed

Letter

Micosis fungoide e inhibidores del TNF α : ¿riesgo o beneficio?

Lidia Maroñas-Jiménez MD¹, Sara Burillo-Martínez MD¹, Fátima Tous-Romero MD¹, Jose Luis Rodríguez-Peralto MD PhD², Javier Ortiz de Frutos MD PhD¹, Pablo Luis Ortiz-Romero MD PhD¹

Dermatology Online Journal 22 (5): 14

¹Department of Dermatology, Hospital 12 de Octubre, Avenida de Córdoba S/N, 28041, Madrid, Spain

²Department of Pathology, Hospital 12 de Octubre, Avenida de Córdoba S/N, 28041, Madrid, Spain

Correspondence:

Lidia Maroñas-Jiménez
Calle Olovasio, nº6
Colmenar Viejo (Madrid) 28770 Spain
Tel. +34 619 45 54 87
E-mail: lydia.maroasjimenez@gmail.com

Abstract

The growing use of anti-TNF drugs during the last years has reopened the discussion about the possible increased risk of developing non-Hodgkin lymphoma in patients with such type of treatments. We present our clinical experience and critical opinion about the current situation of such issue regarding cutaneous T-cell lymphomas.

Abstract (Spanish)

El creciente uso de fármacos anti-TNF durante los últimos años ha reabierto el debate sobre el posible aumento de riesgo de linfomas no Hodgkin en los pacientes con este tipo de tratamientos. Presentamos nuestra experiencia clínica y opinión crítica sobre la situación actual de este tema en relación a los linfomas cutáneos de células T.

Keywords: Mycosis fungoides, cutaneous T-cell lymphomas, anti-TNF therapy, tumoral necrosis factor

La creciente utilización de fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , tumor necrosis factor) durante la última década ha reabierto el debate sobre el posible aumento de riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) en los pacientes que siguen este tipo de tratamientos. Como dermatólogos, ¿debemos preocuparnos al indicar estos fármacos en individuos diagnosticados o con antecedentes de trastornos linfoproliferativos cutáneos de células T? ¿Existe evidencia científica a favor de un mayor riesgo de linfomas cutáneos de células T (LCCT) asociado al tratamiento con anti-TNF α ?

Presentamos el caso de un varón de 74 años, con artritis reumatoide (ARe) en tratamiento con etanercept (50 mg semanales) desde hacía 7 meses, que fue remitido a Dermatología por la aparición progresiva de placas eritematodescamativas en tronco y miembros superiores durante las últimas 3 semanas (Figura 1).



Figura 1. Detalle clínico de las lesiones cutáneas donde se observan placas eritematosas infiltradas de bordes netos irregulares en miembro superior y axila izquierda, junto a un eritema palpable difuso en la región pectoral. **Figure 1.** Clinical detail of cutaneous lesions showing erythematous infiltrated plaques of irregular net edges on the upper limb and left armpit, along with diffuse erythematous plaques over the pectoral region.

No se objetivaron adenopatías ni megalias palpables y el resto de la exploración física fue normal. Se realizó biopsia de una de las lesiones, cuyos hallazgos permitieron confirmar el diagnóstico clínico de sospecha de micosis fungoide en placas (MF) (Figuras 2 y 3).

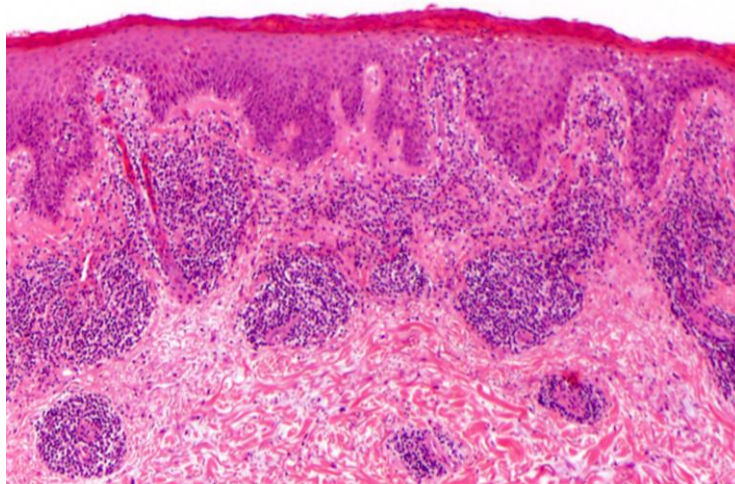


Figura 2. Imagen histológica con un denso infiltrado perivascular superficial que se extiende a la epidermis, constituido por linfocitos grandes hipercromáticos, irregulares e indentados con halo claro alrededor dispuestos en fila india en la capa basal (Hematoxilina-eosina, x 20). **Figure 2.** Histological image with a dense superficial perivascular infiltrate that extends to the epidermis, consisting of large, hyperchromatic, irregular, and indented lymphocytes arranged in "indian file" along the basal layer (Hematoxylin-eosin, $\times 20$).

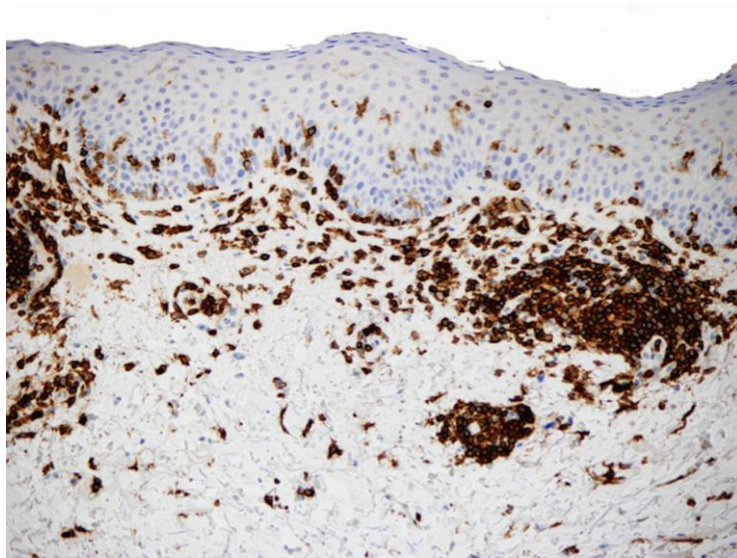


Figura 3. Estudio inmunohistoquímico que muestra una proliferación neoplásica CD4+ (IHQ CD4, x40). **Figure 3.** Immunohistochemical study showing a CD4+ neoplastic proliferation (IHC CD4, x40).

El reordenamiento del receptor de célula T (TCR, T-cell receptor) en piel resultó monoclonal y la sezaemia por citometría de flujo demostró <5% de linfocitos atípicos en sangre periférica. Tras 4 meses de tratamiento con corticoides tópicos, se obtuvo la remisión completa de la enfermedad cutánea y el paciente se mantuvo libre de lesiones en el seguimiento posterior a 10 años, pese a continuar inicialmente con etanercept y recibir adalimumab (40 mg cada 15 días) durante los últimos 7 años (Figura 4).

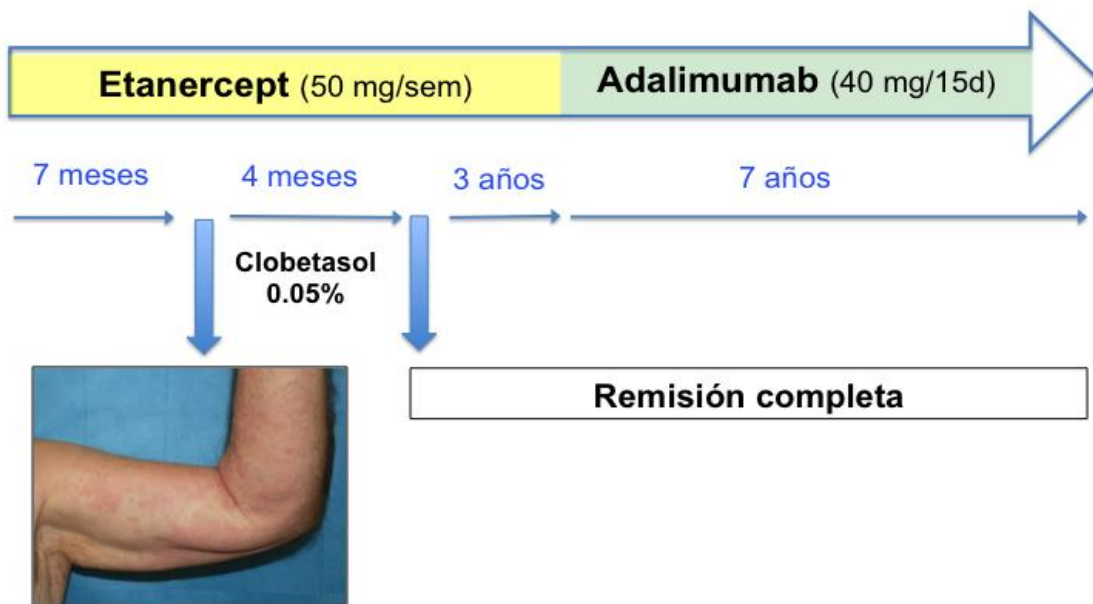


Figura 4. Esquema resumen de la cronología de los tratamientos y su relación con el desarrollo y evolución de la MF. **Figure 4.** Summary graph with the sequence of treatments and its relation to the development and evolution of MF.

Los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab y etanercept) son tratamientos biológicos actualmente aprobados dentro del arsenal terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal, la ARe, la espondilitis anquilosante, la artritis idiopática juvenil y la psoriasis. Las principales controversias sobre su posible asociación con el desarrollo de LNH giran en torno a si el incremento de riesgo se debe a la propia enfermedad de base y/o tratamientos inmunosupresores concomitantes, o si verdaderamente está en relación con el uso de los fármacos anti-TNF [1]. Respecto al riesgo de LCCT específicamente, los datos disponibles en la literatura son escasos, confusos e incluso contradictorios. Por una parte, la mayoría de las investigaciones publicadas corresponden a LNH de estirpe B. Tan sólo hemos encontrado un estudio que recoja de forma sistemática los LNH-T asociados a anti-TNF [2]. En él, los autores revisaron todos los casos de LNH-T reportados hasta entonces a la FDA en pacientes tratados con inhibidores del TNF α para las indicaciones aprobadas, encontrando un incremento significativo del riesgo de LNH-T asociado a las tiopurinas y al uso en combinación de éstas con fármacos anti-TNF, pero no al tratamiento con anti-TNF α de forma aislada. El linfoma T hepato-esplénico seguido de los LCCT (MF y

síndrome de Sézary) fueron globalmente los subtipos histológicos más reportados. Por otro lado, no existen estudios específicamente dirigidos a investigar la asociación entre anti-TNF y el desarrollo de trastornos linfoproliferativos cutáneos de células T, de manera que gran parte de la información disponible actualmente se basa únicamente en observaciones aisladas. Hasta la fecha, se han comunicado aproximadamente 12 casos (disponibles en Pubmed, idioma Inglés) de LCCT en individuos tratados con fármacos anti-TNF. De ellos, la variante clínico-patológica predominante corresponde a MF [3], aunque de forma excepcional se han descrito casos de síndrome de Sézary [4], linfoma gamma-delta [5], linfoma T crónico del adulto [6], linfoma T CD30+ [7] y linfoma pleomórfico CD4+ [8]. De forma similar a nuestro paciente, la relación causal entre el anti-TNF α y el LCCT podría ser cuestionable en varios de los casos publicados, si consideramos la escasa temporalidad fármaco-linfoma de algunos y la coexistencia en la mayoría de al menos otro elemento (enfermedad inflamatoria de base y/o tratamientos inmunosupresores concomitantes) que podría actuar como factor de confusión. Por último, cabe mencionar un estudio piloto realizado por investigadores norteamericanos que evalúan la seguridad y eficacia de etanercept en 13 pacientes con recidiva de LCCT [9]. Concluyen que etanercept es un fármaco seguro y bien tolerado en estos pacientes, encontrando una remisión parcial de la enfermedad en 2 casos de MF precoz.

Junto a otras citoquinas y moléculas de adhesión, el TNF constituye un elemento clave del microambiente cutáneo crítico para el desarrollo de los LCCT. Se ha detectado su ARNm en las lesiones cutáneas de estos pacientes y se postula que pueda contribuir al epidermotropismo de las células T atípicas al inducir la expresión de IP-10 [9]. Además, se ha demostrado que existe una disregulación en la vía de señalización molecular del TNF en la tumorigénesis de la MF, con inhibición de los mecanismos relacionados con la apoptosis celular y sobreexpresión de las rutas moleculares implicadas en la proliferación de los linfocitos T atípicos [10].

Como conclusión, presentamos el caso de un paciente que desarrolló MF tras 7 meses de tratamiento con etanercept para su ARE. Aunque el biológico podría haber contribuido al debut del linfoma cutáneo, el corto periodo de exposición al fármaco previo al inicio de las lesiones cutáneas junto a la buena evolución de la MF pese a continuar en tratamiento con anti-TNF α hacen que sea poco probable. Consideramos que actualmente no existe evidencia científica concluyente a favor de un aumento de riesgo de LCCT asociado al tratamiento con inhibidores del TNF, al menos, en individuos sin otros factores predisponentes sobreañadidos.

Referencias bibliográficas

1. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S, Allison JE. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2146–53. [PMID: 22031357]
2. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):99-105. [PMID: 23032984]
3. Suga H1, Sugaya M, Toyama T, Sumida H, Fujita H, Kogure A, et al. A Case of Mycosis Fungoides with Large Cell Transformation Associated with Infliximab Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:233–234. [PMID: 23975254]
4. Dauendorffer JN1, Rivet J, Allard A, Bachelez H. Sézary syndrome in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Br J Dermatol*. 2007;156(4):742-3. [PMID: 17263820]
5. Koens L, Senff NJ, Vermeer MH, Ronday HK, Willemze R, Jansen PM. Cutaneous Gamma/Delta T-cell Lymphoma During Treatment with Etanercept for Rheumatoid Arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(6):653-4. [PMID: 19997706]
6. Bittencourt AL, Oliveira PD, Bittencourt VG, Carvalho EM, Farre L. Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J Clin Virol*. 2013;58(2):494-6. [PMID: 23911677]
7. Mahé E, Descamps V, Grossin M, Fraitag S, Crickx B. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol*. 2003;149(1):170-3. [PMID: 12890213]
8. Quéreux G, Renaut JJ, Peuvrel L, Knol AC, Brocard A, Dréno B. Sudden Onset of an Aggressive Cutaneous Lymphoma in a Young Patient with Psoriasis: Role of Immunosuppressants. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):616-20. [PMID: 21057746]
9. Tsimberidou AM1, Giles FJ, Duvic M, Kurzrock R. Pilot study of etanercept in patients with relapsed cutaneous T-cell lymphomas. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Aug;51(2):200-4. [PMID: 15280837]
10. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I, Ortiz P, Garcia JF, Peralto JL, Lawler M, Piris MA. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):1042-50. [PMID: 12689942]