

Reactivación psoriásica asociada al uso de belatacept en un paciente trasplantado renal: a propósito de un caso

Trabajo realizado por:

Farm. **SCOLARI, Mariano**; Médico **MOS, Fernando**; Farm. **PASTRANA, Rosana**; Farm. **SCHILLACI, Natalia**; Farm. **CARO, Cristian**; Farm. **WIMMERS, Haydé**, Jefa del Servicio de Farmacia. **Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

Introducción: Belatacept es un inhibidor de la coestimulación de células T, empleado en la inmunosupresión de mantenimiento post-trasplante. Sus reacciones adversas incluyen aumento de susceptibilidad a infecciones, anemia, diarrea, edema periférico, hipertensión, entre otras. El uso de estos inhibidores se vinculó con aparición de lesiones psoriásicas en reportes de caso, sin que exista bibliografía en la materia para belatacept.

Presentación de lo observado: Paciente masculino trasplantado renal en 2012, con psoriasis controlada. Inició inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus, micofenolato sódico y meprednisona con buena evolución. En 2014 intercurrió con neurotoxicidad por tacrolimus, por lo que se suspendió. Se realizó cambio de esquema a belatacept con resolución del cuadro. 14 días luego de esta modificación, se observó aparición de lesiones cutáneas eritematosas asociables con psoriasis. Se constató reactivación de la enfermedad por anatomía patológica. Se instauró tra-

tamiento con buena respuesta. No pudo comprobarse re exposición al fármaco.

Discusión: Aunque los esquemas basados en inhibidores de calcineurina continúan siendo de primera línea, el belatacept representa una alternativa aceptable a los mismos. Para explicar el fenómeno de reactivación, la bibliografía propone hipótesis que sugieren la participación de las células Th17 o la activación de las células T por superantígenos. Aunque no puede descartarse que la reacción haya ocurrido por retirar el tacrolimus, tras la evaluación del caso se la vinculó con belatacept. Por esta razón, se recomienda especial atención durante el uso de este fármaco en pacientes con antecedente psoriásico. Según lo observado, puede inferirse que el monitoreo de reacciones adversas, actividad en la cual el farmacéutico tiene un papel central, es de importancia para establecer el perfil de seguridad de este tipo de fármacos.

Palabras clave: Belatacept, tacrolimus, psoriasis, trasplante.

Psoriasis reactivation secondary to belatacept in a kidney-transplant recipient: A case report

Work made by:

Farm. **SCOLARI, Mariano**; Médico **MOS, Fernando**; Farm. **PASTRANA, Rosana**; Farm. **SCHILLACI, Natalia**; Farm. **CARO, Cristian**; Farm. **WIMMERS, Haydé**, Jefa del Servicio de Farmacia. **Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

Introduction: Belatacept is an inhibitor of T-cell co-stimulation used in post-transplantation immunosuppression maintenance. Adverse drug reactions include increased susceptibility to infections, anemia, diarrhea, peripheral edema, and hypertension, among others. The use of these inhibitors has been linked to the appearance of psoriatic lesions in sporadic case reports but the literature on this association with belatacept is scarce.

Case description: A male patient with controlled psoriasis who had undergone kidney transplantation in 2012. He was receiving maintenance immunosuppression with tacrolimus, sodium mycophenolate, and methylprednisone with good response. In 2014 tacrolimus was withdrawn because of neurotoxicity that resolved after a switch to belatacept. Fourteen days post-switch the patient developed erythematous skin lesions compatible with psoriasis. Pathology study confirmed reactivation of the disease. Treat-

ment was started with good response. No re-exposition to the drug could be tried.

Discussion: Although drug schemes based on calcineurin inhibitors continue being the first-line treatment, belatacept may be a good alternative. To explain the phenomenon of reactivation, the hypotheses of Th17-cell participation or T-cell activation by superantigens have been suggested. Even though the possibility that the reaction was triggered by tacrolimus withdrawal cannot be ruled out, during the follow-up it was associated with the use of belatacept. Therefore, special care should be taken when using this drug in patients with a history of psoriasis. These observations show that monitoring of adverse reactions, in which the pharmacist has a central role, is essential when establishing the safety profile of this type of drugs.

Key words: Belatacept, tacrolimus, psoriasis, transplantation.

Introducción

El rechazo post-trasplante puede ser desencadenado por linfocitos T (rechazo celular) o anticuerpos producidos por linfocitos B (rechazo humoral). Para que los linfocitos T se activen, se requiere de la transmisión de dos señales denominadas 1 y 2. La primera se establece cuando el complejo HLA-antígeno se une al receptor de células T (TCR). La señal 2, también llamada coestimulación, se dispara cuando las moléculas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), ubicadas en la superficie de la célula presentadora de antígeno, se fijan a CD28 presente en la membrana de la célula T¹. Una vez activado, el linfocito T comienza a expresar una molécula conocida como CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), la cual se fija a CD80/CD86 y evita su unión con CD28. Por este mecanismo, CTLA-4 ejerce un control negativo sobre el nivel de activación de la célula T, estableciendo la regulación de la respuesta inmune².

El belatacept es una proteína de fusión que posee el segmento extracelular del CTLA-4 en su molécula. Pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la coestimulación (ICo), produciendo bloqueo de la interacción de CD80/CD86 con CD28³. Este ICo, demostró ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes que presentan toxicidad o efectos adversos con los inhibidores de la calcineurina (ICN)³, o que son receptores de donantes con criterio expandido⁴. Entre las reacciones adversas más frecuentes del belatacept se pueden citar: aumento de la susceptibilidad a infecciones, anemia, diarrea, edema periférico, hipertensión, entre otras^{4,5}.

Existen reportes de caso en los que se vinculó al abatacept, un ICo estructuralmente relacionado con belatacept⁶, con la consiguiente aparición de lesiones cutáneas

eritematosas típicas de la psoriasis^{7,8}, enfermedad inmunológica crónica⁹. Sin embargo, es escasa la bibliografía vinculada al belatacept en la materia. A continuación, se describe un caso de reactivación psoriásica en un paciente trasplantado renal, al cual se le introdujo belatacept en su pauta inmunosupresora.

Presentación de lo observado:

Paciente de sexo masculino de 63 años de edad con antecedentes de insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética, retinopatía diabética con visión bulto, colostomizado, hipertenso, con accidente cerebrovascular hemorrágico y hemiplejía facio-braquiocrural izquierda con dificultad para la marcha como secuela. Además, psoriasis con lesiones resueltas bajo tratamiento.

Recibió trasplante renal en marzo de 2012 de donante cadavérico empleando basiliximab y pulsos de metilprednisolona como inducción, e inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus 4mg cada 12 horas, micofenolato sódico 720mg cada 12 horas y meprednisona 4mg cada 24 horas. A los 60 días post trasplante, alcanzó un valor de creatinina sérica (Cr) de 1,1 mg/dL. Permaneció con función renal estable y mejoría de su estado de salud hasta marzo-abril de 2014, meses entre los cuales intercurrió con 3 internaciones sucesivas por deterioro súbito del sensorio y movimientos involuntarios de los 4 miembros.

Se realizaron los siguientes estudios: RMN y TAC de cerebro, punción lumbar, EEG y perfil tiroideo y metabólico, de los cuales ninguno mostró particularidades.

De acuerdo a la signo-sintomatología del paciente, se decidió suspender el tacrolimus y realizar *modificación del esquema terapéutico* a belatacept (875mg) por

sospecha de neurotoxicidad inducida por el INC (rango de nivel plasmático en valle:4-8 ng/mL). Tras 48 horas de suspensión, el paciente evolucionó con mejoría franca del sensorio y de los movimientos involuntarios. Dicha reacción adversa se reportó al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV).

Luego de una semana de realizado el *cambio de esquema*, se obtuvo una Cr= 0,94 mg/dL; pero se observó reactivación de las lesiones cutáneas posiblemente asociadas con psoriasis a los 14 días, principalmente en tórax y miembros superiores (Figura 1). Tras solicitud de biopsia por parte del servicio de dermatología, la anatomía patológica confirmó lesiones compatibles con estadios iniciales de la psoriasis (epidermis con mínima parakeratosis focal y moderada acantosis; leve infiltración linfocitaria en dermis). Se calculó el PASI (*psoriasis area and severity index*) obteniendo un valor de 29,3¹⁰. Se indicó tratamiento con 100 mg de hidrocortisona endovenosa cada 8 horas, además de terapia tópica. Se observó respuesta inicial favorable con mejoría significativa de las lesiones a los 14 días de tratamiento con PASI = 10,2 (Figura 2).

El equipo de farmacéuticos clínicos de la institución evaluó y reportó el caso al SNFV con las siguientes características:

- Imputabilidad según Algoritmo de Naranjo¹¹: Posible
- Intensidad: Moderada.
- No evitable¹²

El paciente falleció por infección intrahospitalaria abdominal complicada a *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa, sin haber sido re expuesto al belatacept.



Figura 1: Lesiones psoriásicas comprometiendo miembros superiores y tórax luego de 14 días de realizado el cambio de esquema terapéutico a belatacept (PASI = 29,3).



Figura 2: Mejoría de las lesiones psoriásicas en miembros superiores y tórax a los 14 días de tratamiento con hidrocortisona endovenosa y terapia tópica (PASI=10,2).

Discusión:

Si bien los INC continúan siendo la piedra angular del tratamiento inmunosupresor, el belatacept representa una alternativa apropiada a los mismos cuando existe intolerancia³ o bien, cuando las características del injerto no son óptimas⁴. Se describieron reacciones similares a la de nuestro caso para el abatacept, otro ICo, pero es escaso lo documentado para el belatacept. Aunque el mecanismo por el cual ocurre la reactivación de la psoriasis por ICo no está aclarado, la bibliografía propone, para el abatacept, que la posible interferencia con las señales del CTLA-4 sobre las células T reguladoras¹³, resultaría en una alteración de las funciones supresoras de dicho tipo celular y en la exacerbación de la inmunidad mediada por células Th17.

Sin embargo, deben realizarse estudios para conocer si, efectivamente, el abatacept puede mediar estas acciones y si dicho mecanismo puede asociarse al belatacept.

El fenómeno de reactivación, también podría explicarse por la hipótesis fisiopatológica que la psoriasis puede ser inducida por superantígenos¹⁴, los cuales pueden activar el linfocito T sin que se requiera la coestimulación¹⁵. De esta manera, al quedar desinhibida la señal 1 por retiro del tacrolimus, el bloqueo de la coestimulación por parte del belatacept resultaría insuficiente para abolir la respuesta de la célula T a los superan-

tígenos, con la consiguiente reactivación psoriásica. Este mecanismo podría asociarse al hecho que existen trabajos que describen el control de la psoriasis en pacientes trasplantados renales a través del triple esquema de micofenolato, metprednisona y tacrolimus¹⁶, y que este último por sí solo también es efectivo para tal fin¹⁷.

Por lo tanto, cabe el planteo de si la reactivación ocurrió por la suspensión del INC o por la administración de belatacept.

Sin embargo, considerando la resolución del antecedente de psoriasis del paciente al momento del trasplante, los estudios realizados, la cronología del caso y la bibliografía asociada al abatacept, se puede asociar la reactivación psoriásica con el inicio de la terapia con belatacept. Por esta razón, se sugiere especial precaución en el manejo del belatacept en pacientes que presentan antecedentes de enfermedad psoriásica.



El fenómeno de reactivación, también podría explicarse por la hipótesis fisiopatológica que la psoriasis puede ser inducida por superantígenos¹⁴, los cuales pueden activar el linfocito T sin que se requiera la coestimulación¹⁵.

De esta manera, al quedar desinhibida la señal 1 por retiro del tacrolimus, el bloqueo de la coestimulación por parte del belatacept resultaría insuficiente para abolir la respuesta de la célula T a los superantígenos, con la consiguiente reactivación psoriásica.

El monitoreo de reacciones adversas es de fundamental importancia para establecer de forma completa el perfil de seguridad de los fármacos, como el belatacept, de los cuales se tiene poca experiencia clínica luego de su comercialización. En esta actividad, el farmacéutico posee un papel de relevancia dentro del equipo de salud en la evaluación y reporte de reacciones adversas al SNFV, y en la elaboración de recomendaciones que garanticen el uso seguro de los medicamentos.

Referencias bibliográficas

- 1- Bretscher PA. A two-step, two-signal model for the primary activation of precursor helper T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96(1):185-190.
- 2- Linsley PS, Wallace PM, Johnson J, Gibson MJ, Greene JL, Ledbetter JA, et al. Immunosuppression in vivo by a soluble form of the CTLA-4 T cell activation molecule. *Science*. 1992; 257: 792-795.
- 3- Emamaullee J, Toso C, Merani S, Shapiro AM. Costimulatory blockade with belatacept in clinical and experimental transplantation - a review. *Expert Opin Biol Ther*. 2009; 9(6):789-796.
- 4- Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A phase III study of Belatacept versus Cyclosporine in kidney transplants from extended criteria donors (BENEFIT-EXT Study) *Am J Transplant*. 2010; 10(3):547-557.
- 5- Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression regimens versus Cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*. 2010; 10(3):535-546.
- 6-Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, Tso P, Shirasugi N, Strobert E, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), high-affinity variant of CTLA4-Ig with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005; 5(3):443-453.
- 7-Kato K, Satoh T, Nishizawa A, Yokozeki H. Psoriasiform Drug Eruption due to Abatacept. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91(3):362-363.
- 8- Conde-Montero E, Baniandrés-Rodríguez O, Mendoza-Cembranos MD, Horcajada-Reales C, Suárez-Fernández R. Psoriasiform reactions during treatment with abatacept. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2014; 80(1):92-93.
- 9- Breathnach SM. The skin immune system and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1993; 91: 343-345
- 10-Fadzil MH, Ihtatho D, Affandi AM, Hussein SH. Area assessment of psoriasis lesions for PASI scoring. *J Med Eng Technol*. 2009; 33(6):426-436.
- 11- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30:239-245.
- 12- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992; 27(6):538
- 13- Jain N, Nguyen H, Chambers C, Kang J. Dual function of CTLA-4 in regulatory T cells and conventional T cells to prevent multiorgan autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(4):1524-1528.
- 14- Valdimarsson H, Baker BS, Jónsdóttir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: a T-cell-mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? *Immunol Today*. 1995; 16(3):145-149.
- 15-Damle NK, Klussman K, Leytze G, Linsley PS. Proliferation of human T lymphocytes induced with superantigens is not dependent on costimulation by the CD28 counter-receptor B7. *J Immunol*. 1993; 150(3):726-735.
- 16-Mele C, Salerno MP, Romagnoli J, De Simone C, Castriota M, Citterio F. Complete clinical remission of psoriasis 6 month after renal transplantation *Transplant Proc*. 2013; 45(7):2788-2789.
- 17- The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group. Systemic Tacrolimus (FK 506) Is Effective for the Treatment of Psoriasis in a Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Dermatol*. 1996; 132(4):419-423.

Revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital NORMAS DE PUBLICACIÓN

La "REVISTA de la AAFH" es el órgano oficial de publicación científica de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y publica artículos relacionados al ejercicio profesional en este ámbito. Se aceptarán para su publicación diferentes formatos sobre investigaciones de artículos originales, revisiones actualizadas, presentación de casos, cartas al Director y otras formas de publicación que resulten aceptados por el Comité Editorial de esta Revista. Todos los trabajos enviados por el/los autores deben ser inéditos y ningún material publicado podrá ser reproducido parcial o totalmente, en ningún tipo de formato, excepto previa autorización del Comité Editorial de la Revista.

Todas las opiniones en información científica de los artículos que se publiquen en la Revista son de exclusiva responsabilidad de los autores, teniendo el Consejo de redacción la potestad de efectuar correcciones gramaticales, de estilo y otras que considere adecuadas para la impresión del contenido, el cual no se verá afectado por ellas. Previo a la publicación se solicitará la revisión de los autores. No se aceptarán trabajos incompletos para su revisión editorial. Los trabajos aceptados pueden ser objeto de un Comentario Editorial.

Modalidad de envío de trabajos

1. Las contribuciones a la "Revista de la AAFH" deberán ser originales e inéditas.
2. El autor postulante enviará el trabajo original en formato digital y 2 (dos) copias en papel del escrito en idioma español (ilustraciones y gráficos en hojas aparte). Se utilizará interlineado 1.5 de un lado solamente en papel tamaño A4, 36 renglones y con no menos de 3 cm de margen izquierdo y el apellido del primer autor en el rincón superior derecho de

cada página. Se debe adjuntar una copia por correo a publicaciones@aafhospitallaria.org.ar

Contenidos del envío

1ra. página

- Carta adjunta al manuscrito enviado: se dirige al Director de la revista donde se solicita la evaluación del trabajo científico. En la misma declara que en caso que el mismo sea aceptado autoriza la publicación a la revista. Se expresa la ausencia de conflictos de interés, el aporte de subsidios utilizados en la realización del mismo así como publicaciones anteriores en congresos u otros medios.
- Firma de Autor/es (escaneadas).

2da. página

- Título que no exceda las 2 líneas de 50 caracteres cada una.
- Autores (incluir el grado académico).
- Nombre y el lugar de la institución donde se realizó el trabajo.
- Resumen estructurado en inglés y español: no mayor a 250 palabras para un artículo original. El resumen estructurado consta de los antecedentes, objetivo, lugar de aplicación, diseño, población, método, medidas de evaluación, resultados y conclusiones. Se escribirá en forma puntual (no narrada).
- Palabras claves en inglés y español (No más de cuatro)
- Si el artículo ha sido presentado en un Congreso o Jornada, es necesario que esté aclarado al pie de página con el Nombre, lugar y fecha de la reunión.

3ra. en adelante

- Texto; bibliografía (en formato Vancouver), tablas y gráficos.
- Se deben enumerar las páginas en forma consecutiva, empezando con la página del título como página 1 y finalizando con la página de las fotos, tablas, gráficos, etc.
- Cualquier información anexa como agradecimientos, subsidios o becas recibidos debe estar al finalizar el texto, antes de las citas bibliográficas.

Categorías de trabajos aceptados

a. Trabajo original

Debe estar organizado de la siguiente manera: Introducción, Material y Métodos, Resultados, Discusión Conclusiones. A continuación y en hoja separada las tablas e ilustraciones. Utilizar como guía: http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/recomendaciones_t_cint_4.pdf

El artículo original no debe exceder de 6 páginas escritas incluyendo proporcionalmente ilustraciones y tablas. Número máximo de citas: 20

b. Carta al editor

En esta sección se aceptarán aquellas cartas o comentarios referidos a publicaciones aparecidas recientemente en nuestra revista (preferentemente sobre las dos últimas publicaciones) o comentarios sobre la línea editorial de la revista, los cuales siempre deberán guardar relación con los objetivos científicos de la publicación.

c. Comunicación de casos o reportes breves

En este apartado se recibirán todos aquellos trabajos que, por su extensión o características de realización, no pueden ser organizados ni presentados como trabajo original. En este formato se podrán comunicar casos de reacciones adversas, fórmulas magistrales, intervenciones farmacéuticas frente a situaciones particulares, informes de actividades farmacéuticas cuya transferencia permita generar protocolos de actuación en otros ámbitos.

La extensión de los mismos no debe superar las 1.500 palabras y tener un máximo de 6 autores, 20 referencias bibliográficas y no más de 3 tablas y/o figuras presentadas en el formato propuesto en modalidad de envío. Recomendaciones de la AAFH para la publicación de Comunicaciones Breves. http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/aa_fh_RECOMENDACIONES_COMUNIC

d. Revisiones bibliográficas

Se aceptarán aquellos manuscritos que estén orientados a la farmacoterapia en determina-

dos procesos patológicos y situaciones clínicas o grupos farmacológicos, procesos tecnológicos o logísticos que aporten interés o novedad en el ámbito de la farmacia hospitalaria.

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/requisitos_uniform.pdf

Adherencia a recomendaciones éticas internacionales

a) Investigación en Seres Humanos

Especifique si el trabajo ha sido aprobado por el Comité institucional de Ética actuante o si los autores han seguido para la elaboración del mismo las pautas éticas recomendadas en forma internacional y se si dispone del consentimiento informado en aquellos casos que el trabajo así lo requiera. Revisar Declaración de Helsinki de 1975, con las sucesivas revisiones hasta Tokio 2004, disponibles en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

En el caso que el trabajo describa y/o explique reacciones adversas y/o eventos relacionados a la seguridad del paciente deberá indicarse si los mismos han sido notificados a la autoridad de aplicación nacional. (ANMAT para Argentina <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/vigilancia.asp>)

b) Investigación con animales

En el caso que las investigaciones informadas se realicen con animales, los autores deberán informar si las mismas han sido debidamente autorizadas por el Comité Institucional de Ética.

Conflictos de Interés

La Revista solicita a los autores que revelen cualquier conflicto de interés. Por ejemplo: una asociación comercial en relación con el manuscrito enviado por los autores; subsidios o recursos usados en el trabajo aparecerán como agradecimiento en un pie de página.