


Lupus inducido por etanercept en paciente con artritis reumatoide: reporte de caso


Etanercept-induced lupus in a patient with rheumatoid arthritis: case report


Marchan, Analiese; Escalona, Lucymar; Strocchia, Raúl; García, Edgar; Ramírez Ligia; Carrera, Fernando; Hernández, Vneli


 Analiese Marchan
analiessemarchan@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Lucymar Escalona
lucymargarcia97@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Raúl Strocchia
raulenriquesp@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Edgar García
edgarjgm2010@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Ligia Ramírez
lmrr1105@gmail.com
Médico residente, Postgrado de Medicina Interna (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Fernando Carrera
fernandocarrera589@gmail.com
Médico internista y endocrinólogo, Jefe de Servicio de Medicina Interna I (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

 Vneli Hernández
vnelicarolinahs@gmail.com
Médico internista Adjunto al Servicio de Medicina Interna I (Hospital “José María Vargas”), Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Revista Digital de Postgrado Universidad Central de Venezuela, Venezuela ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol.14, núm. 2, e426, 2025
revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 22 de mayo de 2025
Aprobación: 15 de julio de 2025

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2025.14.2.e426>

Cómo citar: Marchan A, Escalona L, Strocchia R, García E, Ramírez L, Carrera F, Hernández V. Lupus inducido por etanercept en paciente con artritis reumatoide: reporte de caso. Rev. Digit Postgrado 2025;14(2): e426.doi:10.37910/RDP.2025.14.2.e426

Resumen: Los inhibidores del factor de necrosis tumoral, como el etanercept, son fundamentales en el manejo de artritis reumatoide; a pesar de su eficacia, se han reportado efectos adversos paradójicos, como la aparición de síndromes similares al lupus. La presentación clínica y serológica del lupus inducido por etanercept, puede diferir en cada individuo y presentar hallazgos atípicos respecto a otros medicamentos que inducen lupus. Se evalúa paciente femenino de 54 años con artritis reumatoide, quien luego de iniciar etanercept, comenzó a presentar lesiones cutáneas: inicialmente pápulas eritematosas en la cara dorsal del pie, distribuidas asimétricamente en extremidades de manera progresiva en el tiempo, ulcerándose. Se observó luego, rash malar bilateral, alteraciones cutáneas polimórficas, alopecia no cicatricial y úlceras aftosas en mucosa oral. En laboratorio se encontraron anticuerpos antinucleares positivos con patrones citoplasmáticos y nucleares, anticuerpo anti-RNP positivo, junto con otros marcadores acordes a artritis reumatoide, mientras que el anti-dsDNA y anti-histonas resultaron negativos. El cuadro clínico se resolvió posterior a omitir tratamiento anti-TNF α . En el lupus inducido por etanercept, la presencia de anticuerpos antinucleares es común, sin embargo, el anti-dsDNA suele ser negativo. Suele compartir características clínicas de lupus eritematoso sistémico, pero la rápida mejoría de los síntomas tras la suspensión del etanercept refuerzan la relación causal. A pesar del uso creciente de terapias anti-TNF α en artritis reumatoide, la falta de reportes de casos detallados de lupus inducido por etanercept, subraya la importancia de comunicar observaciones clínicas relevantes asociadas a la administración de este fármaco.

Palabras clave: Etanercept, lupus inducido por medicamentos, Lupus *like*.

Abstract: Tumor necrosis factor (TNF α) inhibitors, such as etanercept, are essential in the management of rheumatoid arthritis (RA). Despite their efficacy, paradoxical adverse effects, such as the development of lupus-like syndromes, have been reported. The clinical and serological presentation of etanercept-induced lupus (EIL) may differ from individual to individual and may present atypical findings compared to other lupus-inducing drugs. A 54-year-old female patient with RA was evaluated. After starting etanercept, she began to present skin lesions: initially an erythematous papule on the dorsal aspect of the foot that evolved into an ulcer that progressively spread asymmetrically to the extremities. A bilateral malar rash, polymorphic skin changes, non-scarring alopecia, and aphthous ulcers on the oral mucosa were evident. Positive antinuclear antibodies (ANA) with cytoplasmic and nuclear patterns were present, as was positive anti-RNP antibody, along with other markers consistent with RA, while anti-dsDNA and anti-histone antibodies were negative. The clinical picture resolved after discontinuing anti-TNF α treatment. In SIL, the presence of ANA is common; however, anti-dsDNA is usually negative. It often shares clinical features with SLE, but the rapid improvement of symptoms after discontinuing etanercept reinforces the causal relationship with SIL. Despite the increasing use of anti-TNF α therapies in RA, the lack of detailed case reports of SIL underscores the importance of communicating relevant clinical observations associated with the administration of this drug.

Keywords: Etanercept, Drug-induced lupus, Lupus-like.

INTRODUCCIÓN

Etanercept es una proteína de fusión del receptor del factor de necrosis tumoral soluble (TNF α), ampliamente utilizada en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. ⁽¹⁾ Su mecanismo de acción implica la inhibición de la actividad biológica del TNF α , una citocina clave en la patogénesis de estas enfermedades. ⁽²⁾

Aunque los inhibidores del TNF α han demostrado ser altamente efectivos y generalmente seguros, se han reportado casos paradójicos de inducción o exacerbación de enfermedades autoinmunes, incluyendo

el lupus eritematoso sistémico (LES) o síndromes similares al lupus.^(3,4) El lupus inducido por fármacos (LIF) se distingue del LES idiopático por ciertas características, como una menor afectación renal y del sistema nervioso central, así como una asociación más fuerte con la presencia de anticuerpos anti-histonas⁽⁵⁾. Sin embargo, el LIF inducido por agentes biológicos, como los inhibidores del TNF α , puede presentar características clínicas y serológicas atípicas, lo que dificulta su diagnóstico.⁽⁶⁾

A nivel internacional, se han publicado diversos reportes de casos y series que describen la aparición de LIF en pacientes tratados con etanercept. Shakoor et al.,⁽⁷⁾ describieron una serie de casos de pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron lupus eritematoso sistémico después del inicio del tratamiento con etanercept, destacando la aparición de autoanticuerpos como el anticuerpo antinuclear (ANA) y el anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA). En un estudio de revisión de Ramos-Casals et al.,⁽⁸⁾ analizó las características clínicas e inmunológicas del LIF asociado a inhibidores del TNF α , señalando que, aunque la mayoría de los casos presentan síntomas leves y remiten tras la suspensión del fármaco, algunos pueden desarrollar manifestaciones clínicas significativas.

En Latinoamérica, la información sobre el LIF inducido por etanercept es más limitada. Sin embargo, existen informes que evidencian esta asociación, se han descrito casos aislados de pacientes con artritis reumatoide que desarrollaron manifestaciones de lupus cutáneo subagudo durante el tratamiento con etanercept⁽⁹⁻¹¹⁾. La necesidad de un mayor reconocimiento y documentación de estos eventos adversos en la región es crucial para mejorar la comprensión de la farmacovigilancia de estos agentes biológicos. En Venezuela, la literatura médica publicada sobre el LIF asociada al uso de etanercept es escasa. A pesar de la creciente utilización de inhibidores del TNF α en el tratamiento de enfermedades reumáticas en el país, no se dispone de datos epidemiológicos amplios ni de informes de casos detallados que describen esta particular asociación. Por lo tanto, la presentación de un nuevo caso clínico de LIF inducido por etanercept en un paciente venezolano con enfermedad reumática no solo contribuye a la literatura científica nacional, sino que también resaltara la importancia de considerar esta posibilidad diagnóstica en la práctica clínica.⁽¹²⁾

A continuación, se presenta el caso de una paciente que desarrolló LIF tras iniciar tratamiento con etanercept como terapia biológica para AR, destacando la necesidad de una mayor vigilancia de los efectos adversos de los inhibidores del TNF α en la población venezolana.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 54 años de edad, con diagnóstico de AR de 5 años de evolución, con enfermedad actual aproximadamente 1 mes previo a su ingreso, con la aparición de lesión cutánea única en la cara dorsal del pie izquierdo, descrita inicialmente como una pequeña pápula eritematosa que rápidamente evolucionó a úlcera de aproximadamente 1 cm de diámetro, de bordes definidos, fondo limpio y halo eritematoso perilesional, con posterior formación de costra. Posteriormente se evidenció la aparición de nuevas lesiones, de morfología similar, distribuidas de forma asimétrica en miembros superiores e inferiores, con predominio en pliegues articulares de ambos codos.

Las lesiones presentaban un patrón recurrente de resolución espontánea parcial, seguida de reagudización. La paciente refirió haber experimentado al menos 4 ciclos de mejoría y empeoramiento durante el último mes previo a su consulta. En vista de la persistencia de cuadro clínico y asociarse prurito intenso, acudió a consulta. Refirió padecer de AR, en tratamiento actual con: Leflunomida 20 mg VO OD, Prednisona 5 mg VO OD, y Etanercept 50 mg SC semanal (lo inició 4 meses antes, última dosis 1 semana previa a su ingreso). Sin fiebre, pérdida de peso, artralgias o mialgias de nueva aparición (más allá de sus síntomas basales de AR), ni síntomas respiratorios, gastrointestinales o neurológicos asociados.

En la evaluación inicial: parámetros vitales dentro de límites no normales, eritema configurando un rash malar bilateral respetando los surcos naso genianos, presencia de lesiones cutáneas polimorfas diseminadas en tronco y las cuatro extremidades, con marcada acentuación en pliegues de articulación de ambos codos. Las lesiones eran úlceras cicatriciales, otras de fondo limpio, sin secreción, algunas excoriadas por rascado. No se observó vesículas o ampollas intactas en el momento del examen. En dorso de pie izquierdo, una mácula hiperpigmentada residual de aproximadamente 1 cm de diámetro levemente indurada. Alopecia difusa no cicatricial evidente en cuero cabelludo. Presencia de 2 úlceras aftosas, de aproximadamente 0.5 cm de diámetro, blanquecinas con halo eritematoso, no dolorosas a la palpación, localizadas en mucosa oral. Leve tumefacción en articulaciones metacarpofalángicas 2da y 3ra bilateral, sin calor ni rubor franco. Desviación cubital de los dedos, deformidad en "cuello de cisne" en 3er dedo mano izquierda y en "Boutonnière" en 5to dedo mano izquierda y derecha. Limitación leve para la flexión completa de muñecas. Resto de articulaciones sin signos de sinovitis activa en el momento del examen. Resto de examen físico sin alteraciones.

Se realizó exámenes de laboratorios a su ingreso, evidenciando: hemograma, perfil hepático, metabólico y renal; sin alteraciones; uroanálisis: amarillo claro, límpido, densidad 1.015, pH 6.0. Proteínas: Negativo, Glucosa: Negativo, Cetonas: Negativo, Sedimento: Leucocitos 0-2/campo, Hematíes 0-1/campo, Células epiteliales escasas.

Perfil inmunológico: ANA-IFI: Patrón nuclear: positivo. AC-5 Centrómico (4+), Patrón citoplasmático: positivo. AC-21 citoplasmático, Patrón mitótico: negativo; Ac AntiDNA: 16,79 (negativo); Ac AntiDNA: 16,79 (negativo). Ac AntiSmith: 0,58 (negativo). CH 50: 137,18 (negativo). Complemento C3: 70,64 (disminuido). Complemento C4: 19,46 (normal). Ac Anti Jo: 2,00 (negativo). Factor Reumatoide: 122 (positivo). Ac AntiCCP: 82,44 (positivo). Ac Anti SSA: 0,20 (negativo). Ac Anti SSO: 6 (negativo). Ac Anti B2GP-1: IgG e IgM negativo. Anticoagulante lúpico: 50,6 (negativo). AC Anti Cardiolipina: IgG e IgM negativo. Ac Anti Scl-70: 0,35 (negativo). AC antiHistonas: (negativo). Radiografía de Tórax (PA y Lateral): sin hallazgos patológicos; ecosonograma abdominal: hígado, vías biliares, páncreas, bazo, riñones y grandes vasos de características ecográficas conservadas. No se evidenció líquido libre en cavidad abdominal.

Biopsia cutánea, con resultado compatible con dermatitis de interfase vacuolizante y ampollar subepidérmica.

Desde el ingreso se indicó aumento de dosis de esteroides sistémicos a administrar por vía endovenosa, metilprednisolona 250mg por 3 días, luego prednisona via oral, se omite Etanercept; así mismo se inicia hidroxicloroquina 200mg BID. En vista de lo anterior se realizó orientación diagnóstica hacia Lupus inducido por Etanercept, lo cual se confirmó con la resolución de los síntomas posterior a su omisión. Hallazgos en el examen físico desaparecieron completamente al cabo de 3 semanas, con evolución clínica satisfactoria.

DISCUSIÓN

Sakoor *et al.*,⁷ concluyeron que la identificación del LES inducido por fármacos (LIF) en pacientes con artritis reumatoide es difícil, debido a la amplia superposición entre ambas enfermedades. Los anticuerpos contra el ADN de doble cadena y los anticuerpos anti-Smith son más específicos del LES y no se encuentran típicamente en la artritis reumatoide, ni se consideran fuertemente asociados con el LES inducido por fármacos, tal como en el caso presentado. ^(7, 11, 12)

En el lupus inducido por etanercept, la presencia de ANA es común, pero el anti-dsDNA suele ser negativo o de bajo título. El Anticuerpo anti-RNP Puede estar presente en algunos casos de LIF, aunque

no se considera un marcador principal. En nuestra revisión y presentación del caso clínico lo más concluyente de la asociación entre etanercept y LES fue la rápida resolución de los síntomas similares al LES tras la interrupción del tratamiento con etanercept, hecho ampliamente estudiado y característico en LIF, como lo planteado en la serie de casos reportados por Shakoor *et al.*,⁷ así como, el estudio de Araujo-Fernández.⁽¹³⁾

CONCLUSIONES

El anti-TNF α es una potente opción en nuestro arsenal terapéutico de AR y, en general es bien tolerado. Aunque el desarrollo ocasional de anticuerpos antinucleares es insignificante, este caso sugiere que el etanercept podría estar asociado con un verdadero LES inducido por fármacos como se evidencio en este reporte, sin embargo, se requieren más investigaciones para aclarar su prevalencia y patogénesis.

REFERENCIAS

1. Moreland LW, Schiff MH, Fleischmann RM. Etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide. *N Engl J Med.* 1999; 340(4): 253-259.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld J, Tak PP. Mecanismos de acción de los antagonistas del factor de necrosis tumoral: una revisión exhaustiva. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(Supl. 3) :iii70-iii87.
3. Williams EL, Gadola SD. Síndrome similar al lupus inducido por fármacos durante el tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral alfa. *Reumatología (Oxford).* 2003; 42(11):1400-1401.
4. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Guías basadas en la evidencia para el uso de agentes inmunomoduladores en la artritis reumatoide. *J Rheumatol.* 2001; 28(3): 468-479.
5. Rubin RL. Lupus inducido por fármacos. *Clin Immunol.* 2005; 115(3):183-190.
6. Vera-Lastra OL, Montes-Mellado A, Sánchez-Lozada LG, Medina G, Cruz-Reyes J, Jara LJ. Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos: frecuencia, presentación clínica y evolución. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11(4): 260-265.
7. Shakoor N, Thakkar V, Emery P. Lupus eritematoso sistémico inducido por etanercept en un paciente con artritis reumatoide. *The Lancet.* 2002; 359(9304): 373-374.
8. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Pérez-De-Lis M. Lupus eritematoso sistémico inducido por antagonistas del TNF-alfa: una revisión sistemática de 214 casos. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86(4): 242-252.
9. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Soto-Gómez N, Bosch X. Adult-onset Still's disease and anti-TNF therapy: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39(6): 486-49.
10. Nestorovitch J, Fautrel B. The mechanism of action of etanercept: an update. *Expert Opin Biol Ther.* 2018; 18(11): 1187-1193.
11. Lobo AZ, Jiménez-Alonso J. Lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos. *Reumatol Clin.* 2012; 8(Supl 2): 37-41.
12. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003 Nov; 28(6): 604-607. doi: 10.1046/j.1365-2230.2003.01411.x. PMID: 14616825.
13. Araujo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus [Internet].* 2014; 23(6): 545–553. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314523871>