

EDITADO POR
I+D+D

Fundación
Progreso y Salud

Casos Clínicos de Psoriasis

Elaborado por Especialistas en
Dermatología del Sistema
Sanitario Público de Andalucía

Editores y Coordinadores: Lourdes Rodríguez Fernández-Freire y Ricardo Ruiz-Villaverde



Junta
de Andalucía

Consejería de Salud
y Familias

Fundación
Progreso y Salud

www.juntadeandalucia.es

Casos Clínicos de Psoriasis

Elaborado por Especialistas en
Dermatología del Sistema
Sanitario Público de Andalucía

©2021. Fundación Progreso y Salud

www.sspa.juntadeandalucia.es/fundacionprogresoysalud/es

De esta edición:

©2021. Fundación Progreso y Salud

Diseño de la cubierta y edición:

Republican Kings

republicankings.com

ISBN: 978-84-09-35314-9

Primera edición: octubre de 2021

El contenido de los textos de cada capítulo son propiedad de los autores citados en el principio de cada capítulo.

Las imágenes de los casos clínicos son propiedad de los autores definidos en cada capítulo y cuentan con la cesión correspondiente para ser reproducidos en este libro.

Las imágenes reproducidas en este libro con carácter ilustrativo o estético han sido adquiridas y debidamente licenciadas para su uso editorial en distintos bancos de imágenes profesionales.

No se permite la reproducción total o parcial de este libro, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea éste electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del editor. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (Art. 270 y siguientes del Código Penal). Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra. Puede contactar con CEDRO a través de la web www.conlicencia.com o por teléfono en el 91 702 19 70 / 93 272 04 47.

Índice

BLOQUE 1. Psoriasis pediátrico

1. Psoriasis recalcitrante de inicio infantil

Antonio José Durán Romero

José Antonio Lebrón Martín

María Dañino García

Javier Jesús Domínguez Cruz

Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

2. Psoriasis infantil, más allá de la afectación cutánea

Ana Gil Villalba

María Dolores Pegalajar García

Jorge Juan Vega Castillo

Israel Pérez López

Ricardo Ruíz-Villaverde

3. Diagnóstico de psoriasis en pediatría

Francisca Silva-Clavería

Miguel Ángel Duarte-Ferrera

José De La Torre-García

Juan J. Ríos-Martin

4. Psoriasis pustulosa infantil generalizada

Juan Manuel Morón Ocaña

Fernando García Souto

BLOQUE 2. Psoriasis en localizaciones especiales

1. Tratamiento de psoriasis peri-ostomal con UVB de banda estrecha

Fiorella Vásquez Chinchay

Amalia Pérez Gil

2. Mas allá del conducto auditivo externo

Miguel Juan Cencerrado

Delia Díaz Ceca

Pedro Jesús Gómez Arias

Beatriz Baleato Gómez

Damián Moreno Mesa

AUTORES

PRÓLOGO

3. Una pulpitis infantil de evolución atípica

Francisco José Navarro-Triviño

Laura Linares-González

Ángela Ayén-Rodríguez

Jose María Llamas-Molina

Jorge Juan Vega-Castillo

4. Apremilast como alternativa a fármacos biológicos en

Psoriasis Palmo-Plantar

José María Llamas-Molina

Ángela Ayén-Rodríguez

Teresa Ródenas-Herranz

Laura Linares-González

Jorge Juan Vega-Castillo

5. Psoriasis lineal resistente con respuesta a ustekinumab

Ángela Ayén-Rodríguez

José María Llamas-Molina

Ana Gil-Villalba

María Dolores Pegalajar García

José Carlos Ruiz-Carrascosa

6. Psoriasis lineal de difícil tratamiento

Ana Serrano Ordóñez

Alejandro Ruiz Nogales

María Trinidad Martín González

Leandro Martínez Pilar

Daniel Jesús Godoy Díaz

7. Psoriasis invertida: mejoría lenta con anti IL17

Irene López Riquelme

Alberto Andamoyo Castañeda

Jose Antonio Llamas Carmona

Leandro Martínez Pilar

Daniel Jesús Godoy Díaz

8. Psoriasis atípica querato-eritrodermica

Alberto Andamoyo Castañeda

José Antonio Llamas Carmona

Irene López Riquelme

Leandro Martínez Pilar

Daniel Jesús Godoy Díaz

BLOQUE 3. Psoriasis como enfermedad sistémica y sus comorbilidades

1. Psoriasis y Lupus coexistentes: un reto terapéutico

Juan Ortiz Álvarez

Juan Carlos Hernández Rodríguez

Julián Conejo-Mir Sánchez

Lourdes Rodríguez Fernán-
dez-Freire

2. Psoriasis y Vitiligo. ¿Dos entidades relacionadas?

Damián Moreno Mesa

Delia Díaz Ceca

Miguel Juan Cencerrado

Pedro J Gómez Arias

Beatriz Baleato Gómez

3. La gran simuladora

María Dañino García

Sandra Cases Mérida

Rubén Martínez Castillo

Christiaan Quickenborne Ruiz

Juan Márquez Enríquez

4. Granuloma de Majocchi diseminado sobre psoriasis

Beatriz Baleato Gómez

Damián Moreno Mesa

Delia Díaz Ceca

Miguel Juan Cencerrado

Pedro Gómez Arias

5. Nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal y psoriasis superpuesta

Ángela Navarro Gilabert

Amalia Pérez Gil

Raquel Hernández Sánchez

María Belén Cívico Ruiz

Fernando García Souto

6. Certolizumab en el manejo de psoriasis en mujer con deseo genésico
Raquel Cabrera Fuentes

María Teresa Monserrat García

Rocío Díaz Moreno

Julián Conejo-Mir Sánchez

7. Psoriasis pustulosa del embarazo

María del Mar Cruz Matarín

María Dolores Jiménez-Sánchez

8. Psoriasis pustulosa severa en el embarazo

Francisco Javier De la Torre Gomar

Javier Gimeno Castillo

Amaia Sáenz Aguirre

Pau Rosés Gibert

9. Manejo terapéutico individualizado en el paciente con psoriasis y trastorno bipolar

Pedro Jesús Gómez Arias

Beatriz Baleato Gómez

Damián Moreno Mesa

Delia Díaz Ceca

Miguel Juan Cencerrado

10. Manejo de Psoriasis en placas con brote grave en contexto de infección por SARS-CoV2

María Teresa Monserrat-García

Rocío Díaz-Moreno

Raquel Cabrera-Fuentes

José Bernabeu-Wittel

Julián Conejo-Mir-Sánchez

11. Tratamiento Biológico y COVID-19... que no cunda el pánico

Laura Linares-González

Teresa Ródenas-Herranz

Jorge Juan Vega-Castillo

David Moyano-Bueno

Ricardo Ruiz-Villaverde

12. Psoriasis rupiácea en paciente joven

Miguel Ángel Duarte-Ferrera

Francisca Silva-Clavería

Ana María Carrizosa-Esquivel

Noemí Eiris-Salvado

13. Psoriasis severa de larga evolución en paciente obeso con fallo múltiple a tratamientos biológicos y "superpuesta" a brodalumab

Carlos Hernández Montoya

14. Psoriasis grave en paciente con síndrome de Down y obesidad tratada con éxito con guselkumab

María del Rocío Díaz Moreno

Raquel Cabrera Fuentes

María Teresa Monserrat García

Julián Conejo-Mir Sánchez

Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

15. Respuesta a apremilast en paciente con brote de psoriasis y liposarcoma retroperitoneal

Fátima G. Moreno-Suárez

16. Astenia y adenopatías en una paciente con psoriasis palmar tratada con metotrexate

Beatriz Espadafor López

Carlos Cuenca Barrales

Pablo Díaz Calvillo

Juan Angel Rodríguez Pozo

Salvador Arias Santiago

17. Excelente respuesta a ixekizumab en un paciente con psoriasis grave refractaria a múltiples tratamientos sistémicos

José Antonio Llamas Carmona

Irene López Riquelme

Alberto Andamoyo Castañeda

Daniel Jesús Godoy Díaz

Leandro Martínez Pilar

18. Tildrakizumab, psoriasis y enfermedad de Paget

Román Barabash Neila

Juan Carlos Hernández Rodríguez

Mercedes Morillo Andújar

Julián Conejo-Mir Sánchez

Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

19. Tratamiento con secukinumab en paciente con psoriasis pustulosageneralizada y neoplasia gástrica
Mercedes Morillo Andújar
Juan Carlos Hernández Rodríguez
Román Barabash Neila
Julián Conejo-Mir Sánchez
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

BLOQUE 4. Psoriasis. Reacciones adversas a terapia sistemática y biológica

1. Leishmaniasis cutánea en paciente con psoriasis en tratamiento con un fármaco anti-TNF α
Teresa Ródenas-Herranz
Laura Linares-González
José María Llamas-Molina
Ángela Ayén-Rodríguez
Ricardo Ruiz-Villaverde

2. Eritrodermia como reacción paradójica a etanercept
Juan Carlos Hernández Rodríguez
Juan Ortiz Álvarez
Antonio José Durán Romero
Julián Conejo-Mir Sánchez
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

3. Reacción psoriasiforme paradójica durante el tratamiento con infliximab en paciente con Enfermedad de Crohn
Juan Luis Sanz Cabanillas
Miguel Juan Cencerrado
Delia Díaz Ceca
Damián Moreno Mesa
Elena Beatriz Sanz Cabanillas

4. Neuritis Óptica secundaria a tratamiento con adalimumab
Delia Díaz Ceca
Miguel Juan Cencerrado
Pedro Jesús Gómez Arias
Beatriz Baleato Gómez
Damián Moreno Mesa

5. Impotencia en psoriasis: metotrexato como factor asociado
María Belén Cívico Ruiz
Amalia Pérez Gil
Raquel Hernández Sánchez
Angela Navarro Gilabert
Fernando García Souto

6. Penfigoide ampolloso durante el tratamiento con infliximab en paciente con psoriasis
Mercedes Sendín Martín
Giovanna Osorio Gómez
Pablo Martín Carrasco
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

7. Reacción paradójica psoriasiforme en cuero cabelludo con alopecia secundaria por infliximab
Jorge Juan Vega-Castillo
Ana Gil-Villalba
María Dolores Pegalajar-García
Laura Linares-González
José María Llamas-Molina

8. Psoriasis inducida por pembrolizumab
Trinidad Montero-Vilchez
Antonio Martínez-Lopez
Carlos Cuenca-Barrales
Alejandro Molina-Leyva
Salvador Arias-Santiago

Autores

Alberto Andamoyo Castañeda	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Alejandro Molina-Leyva	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Alejandro Ruiz Nogales	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Amalia Pérez Gil	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
Amaia Sáenz Aguirre	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Araba. Vitoria (Álava).
Ana Serrano Ordóñez	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón, Sevilla.
Ana Gil-Villalba	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Ana María Carrizosa-Esquivel	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Ángela Ayén-Rodríguez	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Ángela Navarro Gilabert	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
Antonio José Durán Romero	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Antonio Martínez-Lopez	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Beatriz Baleato Gómez	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Beatriz Espadafor López	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Carlos Cuenca-Barrales	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Carlos Hernández Montoya	Servicio de Dermatología Médico -Quirúrgica y Venereología de la Agencia Pública Sanitaria Poniente. El Ejido. Almería
Christiaan Quickenborne Ruiz	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz
Damián Moreno Mesa	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Daniel Jesús Godoy Díaz	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
David Moyano-Bueno	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Delia Díaz Ceca	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Elena Beatriz Sanz Cabanillas	Servicio de Dermatología del Hospital Costa del Sol, Marbella
Fátima G. Moreno-Suárez	Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Jaén.
Fernando García Souto	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
Fiorella Vásquez Chinchay	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón, Sevilla.

Francisca Silva-Clavería	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Francisco Javier De la Torre Gomar	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Araba. Vitoria (Álava).
Francisco José Navarro-Triviño	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Giovanna Osorio Gómez	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Irene López Riquelme	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Israel Pérez López	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Javier Gimeno Castillo	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Araba. Vitoria (Álava).
Javier Jesús Domínguez Cruz	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Jorge Juan Vega-Castillo	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
José Antonio Lebrón Martín	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital La Merced, Osuna, Sevilla.
José Antonio Llamas Carmona	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
José Bernabeu-Wittel	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
José Carlos Ruiz-Carrascosa	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
José De La Torre-García	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
José María Llamas-Molina	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Juan Angel Rodríguez Pozo	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Juan Luis Sanz Cabanillas	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Juan Carlos Hernández Rodríguez	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Juan J.Ríos-Martín	Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Juan Manuel Morón Ocaña	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
Juan Márquez Enríquez	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz
Juan Ortiz Álvarez	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Julián Conejo-Mir Sánchez	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Laura Linares-González	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Leandro Martínez Pilar	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
María Belén Cívico Ruiz	Departamento de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla
María del Mar Cruz Matarín	Servicio de Dermatología Médico -Quirúrgica y Venereología de la Agencia Pública Sanitaria Poniente. El Ejido. Almería

María del Rocío Díaz Moreno	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
María Dolores Jiménez-Sánchez	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón, Sevilla.
María Dolores Pegalajar-García	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
María Daño García	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz
María Teresa Monserrat-García	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
María Trinidad Martín González	Departamento de Dermatología del Hospital Regional Universitario de Málaga
Mercedes Morillo Andújar	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Mercedes Sendín Martín	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Miguel Ángel Duarte-Ferrera	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Miguel Juan Cencerrado	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Noemí Eiris-Salvado	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla
Pablo Díaz Calvillo	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Pablo Martín Carrasco	Servicio de Dermatología de la Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir, Utrera (Sevilla)
Pau Rosés Gibert	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Araba. Vitoria (Álava).
Pedro Jesús Gómez Arias	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
Raquel Cabrera-Fuentes	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Raquel Hernández Sánchez	Departamento de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla.
Ricardo Ruiz-Villaverde	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Rocío Díaz-Moreno	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Román Barabash Neila	Unidad de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla
Rubén Martínez Castillo	Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz
Salvador Arias-Santiago	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
Sandra Cases Mérida	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz
Teresa Ródenas-Herranz	Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología del Hospital Universitario Clínico San Cecilio (PTS) de Granada
Trinidad Montero-Vilchez	Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

Casos Clínicos de Psoriasis

Elaborado por Especialistas en
Dermatología del Sistema
Sanitario Público de Andalucía

Prólogo

Durante unos meses, que la historia no olvidará, donde la pandemia ha puesto a prueba todas nuestras competencias y conocimientos, nuestros procesos de trabajo y los modelos de relación con nuestros pacientes y sus familias; nos ha desafiado como profesionales y como personas y, cómo no, nos ha generado también temor e incertidumbre, decidimos recopilar los casos mas complejos ante los que nos enfrentamos, en la practica clínica diaria, con nuestros pacientes con psoriasis.

La psoriasis, es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, cuyo desarrollo en el ámbito de la Dermatología clínica, ha experimentado un crecimiento exponencial en la última década, y disponemos de diferentes terapias biológicas, con las que nuestros pacientes, a día de hoy, pueden lograr, en un elevado porcentaje de los casos, un tratamiento óptimo de su patología.

Este crecimiento no ha sido sólo terapéutico. El conocimiento de los diferentes mecanismos fisiopatológicos ha permitido estrechar relaciones con otras especialidades, dado su carácter sistémico. La psoriasis es una de las enfermedades dermatológicas, donde la exploración de las diferentes comorbilidades asociadas, ha cobrado un mayor auge y el dermatólogo se ha convertido en pieza clave, para el despistaje de patologías, como la artropatía psoriásica, la enfermedad renal, el hígado graso, la enfermedad inflamatoria intestinal o el síndrome ansioso-depresivo, por enumerar algunas de ellas.

En este libro y por medio de la presentación de diferentes bloques, los especialistas internos residentes en formación de nuestra especialidad, en nuestra comunidad autónoma, así como facultativos especialistas de área de reciente incorporación, han comunicado en formato de caso clínico las principales peculiaridades clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis. Los residentes de Dermatología, son pieza clave en el funcionamiento dia-

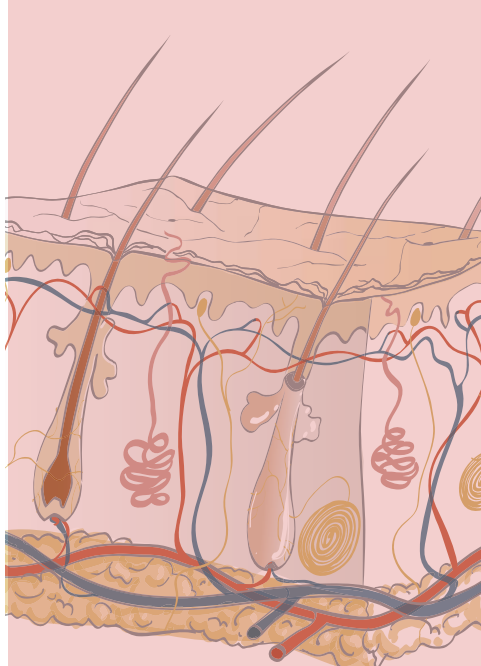
rio de los diferentes servicios, fuente inagotable de estímulo para los adjuntos más veteranos y con una sed de conocimiento y superación, que los convierte en el mejor exponente por el que se han podido desarrollar todos y cada uno de estos casos que ilustran nuestra práctica clínica diaria en el mundo de la psoriasis.

Por todo ello, queremos dar las gracias a todos y cada uno de los autores, a IAVANTE por su soporte en la ejecución de este manual, a nuestros compañeros y a nuestros referentes en la Dermatología, el Prof. Julián Conejo-Mir y el Dr. Jose Carlos Ruiz-Carrascosa que nos han alentado a la coordinación del presente libro y finalmente a nuestros pacientes, a los que sin duda, nos debemos.

Dra. Lourdes Rodríguez Fernández-Freire
Dr. Ricardo Ruiz-Villaverde

Psoriasis Pediátrico

Psoriasis recalcitrante de inicio infantil



→ Autores:

Antonio José Durán Romero ¹

José Antonio Lebrón Martín ²

María Dañino García ³

Javier Jesús Domínguez Cruz ¹

Lourdes Rodríguez Fernández-Freire ¹

→ Palabras clave:

Psoriasis infantil

Psoriasis refractaria-recalcitrante

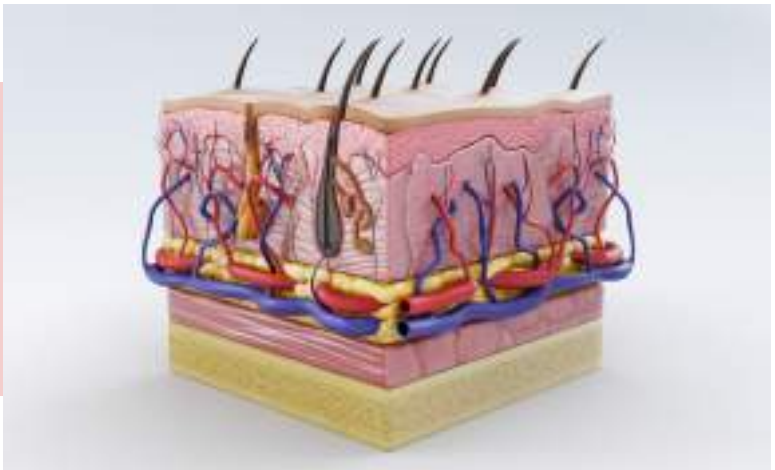
¹ Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

² Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital La Merced, Osuna, Sevilla, España.

³ Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

Aporte

La psoriasis (Ps) infantil representa un reto terapéutico, basándose la mayoría de tratamientos en guías para adultos. El inicio precoz, la historia familiar de Ps y los HLA CW6, B57, y DR7 se asocian a una enfermedad más grave (1). Exponemos un caso de Ps infantil refractaria al tratamiento.



Introducción

Se estima que la prevalencia mundial de psoriasis (Ps) es del 3.5% de la población. En la infancia dicha prevalencia se encuentra en torno al 0.7% y probablemente esté infraestimada debido a la falta de diagnóstico en los casos leves y atípicos(1,2). La Ps infantil suele presentarse en torno a los 8-12 años, existe una historia familiar de Ps en casi el 90% de los pacientes y las formas clínicas más frecuentes son la psoriasis vulgar o en placas (2/3 de los casos) y la psoriasis pustulosa. El inicio precoz, la presencia de antecedentes familiares y la asociación a determinados HLA (CW6, B57 y DR7), se han asociado a formas más graves de Ps infantil. Aunque la artropatía en la Ps infantil afecta a menos del 1% de pacientes, debemos hacer un despistaje de la misma, especialmente en pacientes con Ps grave (1).

En la población pediátrica existe poca evidencia científica que respalde las diferentes opciones terapéuticas existentes para la Ps. La mayoría de indicaciones se basan en extrapolaciones de guías clínicas para adultos con Ps, series de casos, opiniones de expertos y en la experiencia acumulada con fármacos sistémicos empleados en otras patologías pediátricas (2,3).

A continuación, presentamos un caso de Ps infantil grave, refractaria a múltiples líneas de tratamientos sistémicos clásicos y terapias biológicas.

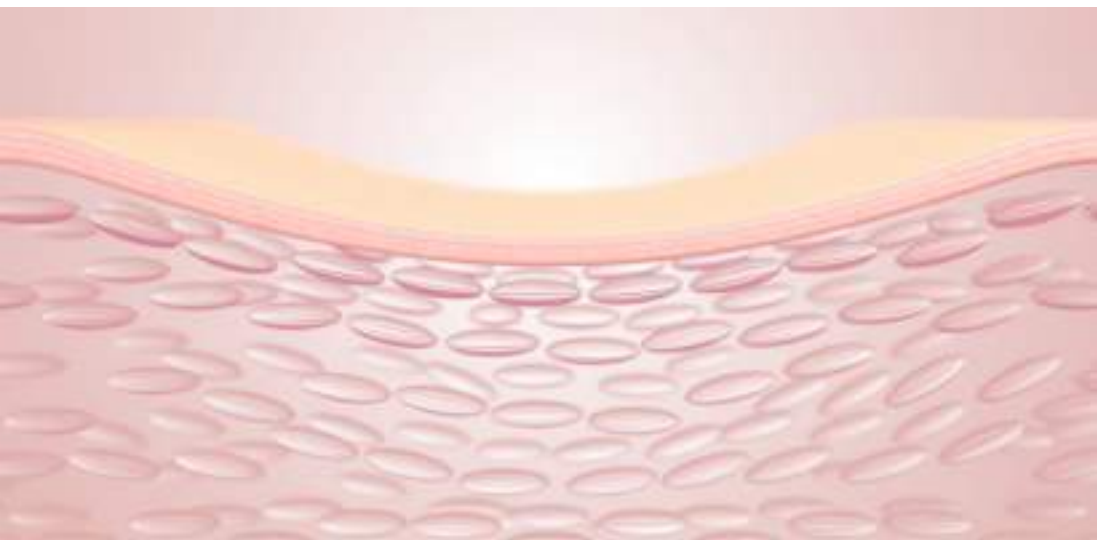
La Ps infantil suele presentarse en torno a los 8-12 años

Caso clínico

Paciente que acude a nuestras consultas en 2008, con 12 años de edad, sin alergias conocidas a medicamentos, adenoidectomizado en la infancia y diagnosticado de psoriasis en placas a los 8 años, sin otros antecedentes de interés. Estuvo controlado con tratamientos tópicos hasta los 10, momento en el que inició Acitretino oral a dosis de 25 mg/día con mejoría, continuando el mismo en el momento de la primera consulta. No refería antecedentes familiares de psoriasis.

En la exploración física inicial destacaban la presencia de sobrepeso y de placas eritemato-desquamativas bien delimitadas, hiperqueratósicas y pruriginosas, que ocupaban el 8% de la superficie corporal, afectando de forma moderada al cuero cabelludo, con un Índice de la Severidad del Área de Psoriasis (PASI) estimado de 7.6. Analíticamente no existían alteraciones significativas. El desarrollo del paciente era normal para su edad y el tratamiento oral bien tolerado, con queilitis como único efecto adverso.

Decidimos continuar el mismo tratamiento con seguimiento analítico, suspendiéndose a finales



de 2011 por mal control de la enfermedad (PASI 15, BSA 16%) e hipertrigliceridemia (269 mg/dL). Se inicia entonces Ciclosporina oral a dosis de 300 mg/día con excelente respuesta inicial y fallo secundario a la misma tras 7 meses de tratamiento (verano de 2012). Tras realización de analítica completa, Mantoux y serologías, comenzamos tratamiento combinado con Adalimumab y Metotrexate con muy buena respuesta inicial y fallo posterior a los 8 meses. En verano de 2013 se intenta de nuevo controlar la enfermedad con Ciclosporina sin éxito, planteándose fototerapia UVB-BE. Pese a la mejoría inicial con fototerapia, en enero de 2014 el paciente presenta episodio de eritrodermia psoriásica que requiere ingreso hospitalario y se resuelve con Ciclosporina oral. En diciembre de 2014 se inicia tratamiento con Infliximab a dosis habitual, controlándose la Ps durante 1 año, momento en el que se suspende debido a una reacción infusional. En diciembre de 2015, un mes tras suspender Infliximab, el paciente precisa de nuevo ingreso por eritrodermia psoriásica (Figuras 1-2), que se resuelve tratándolo con Secukinumab a dosis ficha técnica, consiguiéndose una respuesta completa.

Dicho control se mantiene hasta enero de 2017, momento en el que se produce un fallo secundario al fármaco y se decide iniciar Ixekizumab. Se logra entonces un buen control de la Ps durante 2 años, con empeoramiento franco en febrero de 2019. En ese momento se inició Brodalumab a dosis habitual, con blanqueamiento inicial el primer mes y empeoramiento progresivo posterior hasta llevarnos a suspenderlo a los 4 meses. Finalmente en verano de 2019, con un PASI 16 y BSA 20%, iniciamos Guselkumab a dosis habitual, consiguiendo un buen control de la enfermedad hasta la actualidad (22 meses), con un PASI < 4 (Figuras 1-2). El paciente no ha presentado datos de artropatía psoriásica a lo largo de la enfermedad. La tabla 1 resume los diferentes tratamientos empleados, su mecanismo de acción y el tiempo de tratamiento realizado.

Discusión

La Ps infantil grave representa un reto terapéutico para los dermatólogos. No existe un claro consenso sobre la escalada terapéutica óptima a seguir en estos pacientes y, aunque muy usados en práctica clínica habitual, no existen ensayos clínicos que avalen el uso de los fármacos inmunosupresores clásicos (metotrexate, ciclosporina), el acitretino o la fototerapia para esta indicación (1,3). Por este motivo, algunos grupos de expertos, en base a su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento para esta indicación, recomiendan como primera opción terapéutica en casos de Ps grave el uso de fármacos biológicos como Adalimumab (2).

En nuestro caso se emplearon primero todos los fármacos clásicos, con fallo secundario a todos ellos. Posteriormente se recurrió a terapias biológicas, primero anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa y, tras el fallo secundario de éstos, anticuerpos frente a la IL-17 (ya nuestro paciente era adulto), con respuesta inicial y ulterior empeoramiento.

Las causas mejor descritas de fallo secundario de un tratamiento son la pérdida de adherencia terapéutica del paciente, el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco o la dosificación insuficiente para las características del paciente (4). Es posible que el fallo de las terapias clásicas en nuestro paciente tuviera un componente de mala adherencia terapéutica. Por otra parte, el empleo de varios fármacos biológicos en Ps frente a la misma diana terapéutica tras un fallo secundario previo, como se realizó en nuestro caso (2 fármacos anti-TNF alfa y 3 fármacos anti-IL-17), es avalado por las publicaciones que reflejan un alto porcentaje de pacientes respondedores a los mismos (5,6). En cambio, en los casos en los que el fármaco biológico se suspenda debido a efectos adversos, especialmente aquellos específicos “de clase”, se recomienda cambiar la diana terapéutica para evitar dichos efectos, así como efectuar un adecuado periodo de lavado (6).

Finalmente, el caso expuesto nos recuerda que el tratamiento de pacientes con Ps grave refractaria a múltiples terapias supone en el largo plazo todo un desafío. Pese a la investigación y desarrollo constantes de nuevos fármacos para la Ps, la pérdida de eficacia con el tiempo de los mismos y su número limitado obliga a los dermatólogos a planificar un manejo terapéutico óptimo, detectando posibles causas reversibles de fallo del tratamiento para así poder solventarlas.

Figuras



- 1** Tronco-anterior A) Diciembre de 2015, eritrodermia tras suspensión de infliximab. B) Abril de 2021, enfermedad controlada.



2 Tronco-posterior A) Diciembre de 2015, eritrodermia tras suspensión de infliximab. B) Abril de 2021, enfermedad controlada.

Tabla 1

Resumen de las diferentes terapias sistémicas y biológicas realizadas por el paciente.

Gravedad Ps previa	Fármaco	Duración del tratamiento	Motivo de suspensión
Desconocida	Acitretino	5 años	Fallo secundario
PASI 15, BSA 16%	Ciclosporina	7 meses	Fallo secundario
PASI 10, BSA 16%	Adalimumab (anti-TNF) + Metotrexate	8 meses	Fallo secundario
BSA 15%	Fototerapia UVB-be	5 meses	Fallo secundario
PASI 30 BSA 70 %	Infliximab (anti-TNF)	1 año	Reacción infusional
Eritrodermia	Secukinumab (anti-IL-17A)	1 año	Fallo secundario
PASI 12, BSA 21%	Ixekizumab (anti-IL-17A)	2 años	Fallo secundario
PASI 18, BSA 25%	Brodalumab (anti-IL-17RA)	4 meses	Fallo secundario
PASI 16, BSA 20%	Guselkumab (anti-IL-23)	22 meses	No suspendido

Bibliografia

1-Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. *Pediatric Health Med Ther.* 2016 Apr;7:25–38. Disponibile en: <https://www.dovepress.com/treating-pediatric-plaque-psoriasis-challenges-and-solutions-peer-reviewed-article-PHMT>

2-Fortina AB, Bardazzi F, Berti S, Carnevale C, Di Lernia V, El Hachem M, et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr.* 2017 Oct 23;176(10):1339–54. Disponibile en: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-017-2985-x>

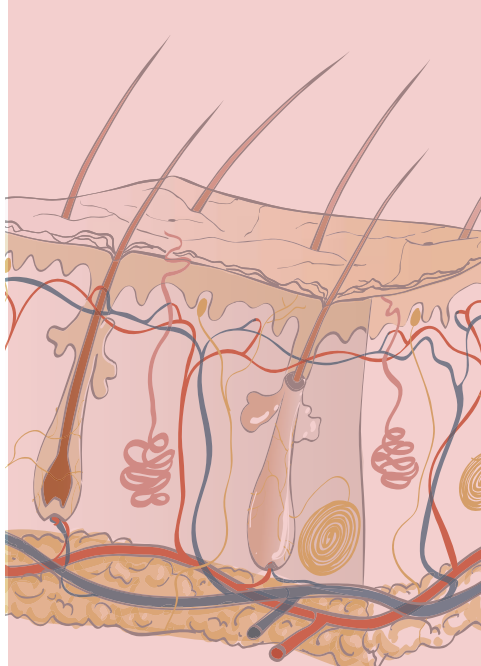
3-Garber C, Creighton-Smith M, Sorensen EP, Dumont N, Gottlieb AB. Systemic Treatment of Recalcitrant Pediatric Psoriasis: A Case Series and Literature Review. *J Drugs Dermatol.* 2015 Aug;14(8):881–6. Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267734>

4-Heath MS, Kolli SS, Dowling JR, Cline A, Feldman SR. Pharmacotherapeutic strategies for standard treatment-resistant psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Mar 4;20(4):443–54. Disponibile en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2018.1559819>

5-Wang T-S, Tsai T-F. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy.* 2019 Apr;11(6):531–41. Disponibile en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2018-0131>

6-Tsai Y-C, Tsai T-F. Switching biologics in psoriasis - practical guidance and evidence to support. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020 May 3;13(5):493–503. Disponibile en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2020.1767590>

Psoriasis infantil, más allá de la afectación cutánea



→ **Autores:**

Ana Gil Villalba
Maria Dolores Pegalajar García
Jorge Juan Vega Castillo
Israel Pérez López
Ricardo Ruíz-Villaverde

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Infancia
CDLQI
Impacto psicológico

Aporte

Exponemos un caso clínico de psoriasis infantil para resaltar el impacto psicológico de esta patología en la calidad de vida de pacientes en este rango de edad, al margen de la extensión de la clínica.



Introducción

La psoriasis es una patología poco frecuente en la infancia, suponiendo el 4.1% de las dermatosis vistas en esta etapa y siendo más frecuente en mujeres. A nivel clínico, destaca la predilección por localizaciones como la cara, cuero cabelludo y área genital. La afectación facial única constituye el 5% de los casos e involucra la zona perioral y las cejas, lo que supone una mayor visibilidad de las placas con las secuelas psicológicas que esto puede implicar. En niños, el índice de calidad de vida “Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)” se encuentra particularmente afectado, pudiendo experimentar acoso o exclusión escolar y limitando sus relaciones sociales. La gravedad de la afectación en estos casos no se relaciona tanto con el área de superficie afectada (BSA) sino con la ubicación de las lesiones y la autopercepción corporal negativa que supone para el niño.

La psoriasis es una patología poco frecuente en la infancia, suponiendo el 4.1% de las dermatosis vistas en esta etapa y siendo más frecuente en mujeres

Caso clínico

Mujer de 11 años sin antecedentes personales de interés, diagnosticada de psoriasis en gotas generalizada de cuatro años de evolución, con afectación del cuero cabelludo. La paciente presentaba antecedentes familiares de psoriasis. Desde su diagnóstico, había realizado tratamiento tópico con corticoides y calcipotriol en tronco y extremidades, inhibidores de la calcineurina en cara y corticoides con ácido salicílico en cuero cabelludo.

En la última revisión dermatológica presentaba, a la exploración clínica, placas eritematodescamativas dispersas en tronco, miembros inferiores, y gran afectación de predominio descamativo en cuero cabelludo. Se calculó la gravedad y extensión de su psoriasis mediante las escalas PASI y BSA, con unos resultados de 7.6 y 14.50%, respectivamente.

La paciente refería un control aceptable de su sintomatología con el tratamiento tópico realizado, a excepción del cuero cabelludo, que sí le ocasionaba malestar. Ahondando en esta última cuestión, la paciente confesó que sufría bullying por parte de sus compañeros de colegio, que se burlaban del aspecto descamativo de su cuero cabelludo catalogándolo de “poco higiénico”. Este malestar se objetivó mediante

el cuestionario “Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)” con una puntuación de 15, que traduce un gran impacto de la psoriasis en la calidad de vida de la paciente. Por este motivo, se consensuó con la paciente y sus progenitores introducir tratamiento sistémico con metotrexato a dosis de 10 mg. Previo al tratamiento se realizaron estudios complementarios que incluyeron una analítica general, serologías e IGRA, resultando compatibles con la normalidad. Al mes del tratamiento, la paciente refería una evolución favorable con alta satisfacción en cuanto a su patología, con una reducción del CDLQI a 7 puntos (afectación moderada).

Discusión

La psoriasis infantil presenta una serie de particularidades que la diferencian de la psoriasis del adulto. Empezando por su etiopatogenia, la genética constituye el factor principal aunque existe una mayor identificación de precipitantes, tales como infecciones (estreptococo faríngeo y perianal), el uso de medicamentos (corticoides sistémicos, beta-bloqueantes) o el estrés.

A nivel clínico, la forma en placas es la más frecuente (73.8%), pudiendo pasar desapercibida dado el menor tamaño, infiltración y descamación de las lesiones. En segundo lugar se sitúa la forma en gotas o gutatta (30%), con mayor prevalencia que en adultos y asociada con la infección estreptocócica.

tocócica. Resulta llamativa la diferenciación por sexos, siendo más frecuente en niñas la afectación del cuero cabelludo debido al fenómeno de Koebner por el cepillado, y en niños la afectación ungueal con pitting (1).

Es remarcable en niños la existencia de una mayor comorbilidad asociada, sobre todo se relaciona la obesidad, seguida del riesgo cardiovascular y el síndrome metabólico.

Respecto al tratamiento, la mayoría de los autores recomiendan el uso del calcipotriol tópico como primera línea, en monoterapia o en combinación con corticoides de baja o intermedia potencia. A nivel facial o en pliegues se prefieren los inhibidores de la calcineurina. El tratamiento sistémico es más controvertido dada la escasa evidencia, siendo de elección el metotrexate y de forma más excepcional los retinoides y ciclosporina. Los agentes biológicos siguen en tercera línea; actualmente se encuentran autorizados etanercept, adalimumab y ustekinumab, con un buen perfil de seguridad y eficacia (2).

La psoriasis infantil supone un reto desde el punto de vista médico, no solo por el impacto físico, sino también psicológico. Aún presentando un control óptimo de las lesiones cutáneas, en adultos se ha demostrado que el detrimento en la calidad de vida persiste a nivel psicológico (3). Además, los sentimientos de incomprensión por parte del entorno, y el rechazo por el aspecto de “falta de higiene” que producen las lesiones son una constante con la que tienen que convivir los que sufren esta enfermedad (4). Por ello, no resulta del todo sorprendente que la prevalencia de alteraciones psiquiátricas pueda llegar hasta un 62%, entre las que destacan ansiedad, depresión (cuyo incremento llega al 30% respecto de la población sana (5), y suicidio. Hasta el 10% de los pacientes con psoriasis ha presentado ideación suicida, sien-

do más frecuente a mayor gravedad de la psoriasis(6). Concretamente en niños existe un incremento del riesgo de un 18-28% frente al general de ser diagnosticados de un trastorno psiquiátrico, y de un 43% de ser medicados con psicotrópicos, con los efectos secundarios que ello puede conllevar en esta edad (7).

El impacto psicológico que supone esta patología no es exclusivo del paciente infantil, sino que repercute además en la calidad de vida de los padres. Si bien esta afectación es ampliamente descrita en padres de hijos con dermatitis atópica, en la psoriasis este fenómeno no está tan estudiado. La carga asistencial que conllevan estos pacientes es muy alta, dada la necesidad de aplicación de tratamientos durante largos periodos de mantenimiento, la elevada afluencia de citas médicas y la imposibilidad de dejar al niño al cuidado de otros. Los padres comentan un aumento significativo del estrés proporcional a la gravedad y requerimientos terapéuticos, además de deterioro en el autocuidado, alteraciones del sueño, y en global, del bienestar emocional.

El funcionamiento familiar cambia, el hijo afecto pasa a ser el núcleo de preocupación familiar desplazando la atención de los otros. La limitación del tiempo personal también afecta negativamente a la vida social y laboral de los padres, por lo que debe ser algo a discutir a la hora de tomar decisiones acerca del tratamiento.

El 90% de los familiares de adultos con psoriasis ve afectada su calidad de vida, por lo que se presupone que en niños este porcentaje será mucho mayor (8).

En los pacientes con dermatopatías, la comorbilidad psiquiátrica podría no ser solo consecuencia de la autopercepción corporal, sino que podría tener una explicación orgánica basada en el estado inflamatorio sistémico que se produce durante los brotes de psoriasis. Las citocinas circulantes podrían afectar al sistema monoaminérgico cerebral, y de esa forma alterar su normo-funcionamiento. Además, de forma bidireccional, patologías como la depresión producen una activación anómala del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, favoreciendo el estado pro-inflamatorio que podría agravar las lesiones cutáneas. Así se establece un círculo vicioso que es necesario frenar, sobre todo en edades pediátricas en las que el cerebro se encuentra en desarrollo, ya que este desbalance molecular puede alterar la neurogénesis y afectar a la integridad neuronal, generando alteraciones permanentes en el proceso de memoria y aprendizaje (9).

Por todos estos motivos, parece razonable recurrir a tratamientos efectivos que regulen el microambiente de citocinas sistémico, como los anti-TNF tipo etanercept y adalimumab, o los inhibidores de IL12 y 23 como ustekinumab, han demostrado reducir significativamente clínica psiquiátrica como la depresión (10).

Conclusión

Las escalas de gravedad de la psoriasis no deben ser las únicas en marcar la indicación de un tratamiento sistémico. El impacto en la calidad de vida objetivable con el CDLQI debe jugar un papel fundamental en la toma de decisiones terapéuticas, teniendo en cuenta así, no sólo la afectación cutánea sino también la psicológica tanto del paciente como de la familia.

Figuras



- 1 Pápulas y placas eritematodescamativas distribuidas en zona anterior y posterior del tronco



2 Placas eritematodescamativa generalizada en cuero cabelludo que se hace más visible en la línea de implantación capilar.

Bibliografía

1-Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatr Dermatol.* 2018;00:1–12

2-De la Cueva Dobao P. Psoriasis moderada-grave en la infancia y la adolescencia: un reto terapéutico. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(8):671.

3-Madrid Álvarez MB, Carretero Hernández G, González Quesada A, González Martín JM. Measurement of the Psychological Impact of Psoriasis on Patients Receiving Systemic Treatment. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Oct;109(8):733–740. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.007. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29970225.

4-Bewley A, Burrage DM, Ersser SJ, Hansen M, Ward C. Identifying individual psychosocial and adherence support needs in patients with psoriasis: a multinational two-stage qualitative and quantitative study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014 Jun;28(6):763–70. doi: 10.1111/jdv.12174. Epub 2013 May 13. PMID: 23663069; PMCID: PMC4229026.

5-Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3):377–390. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.064. PMID: 28212759; PMCID: PMC5731650.

6-Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Kirkby S, Ellis CN. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1993 Mar;32(3):188–90. doi: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb02790.x. PMID: 8444530

7-Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, Bao Y, Mulani PM. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):651–7.e1–2. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.948. Epub 2012 Jan 13. PMID: 22243764.

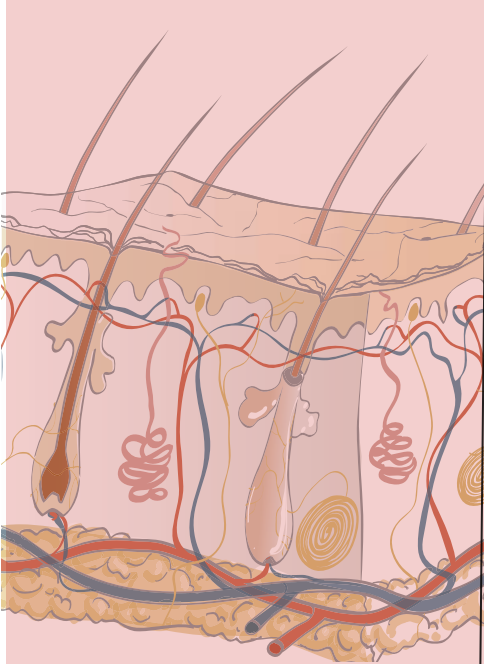
8-Kimball A, Wu E, Guérin A, Yu A, Tsaneva M, Gupta S et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651-657

9-Carrascosa JM, Balleca F. Psoriasis and Psychiatric Disorders: The Next Frontier. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jul-Aug;108(6):502-505. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2017.04.001. Epub 2017 May 2. PMID: 28476178.

10-Fleming, P.; Roubille, C.; Richer, V.; Starnino, T.; McCourt, C.; McFarlane, A.; Siu, S.; Kraft, J.; Lynde, C.; Pope, J.E.; Keeling, S.; Dutz, J.; Bessette, L.; Bissonnette, R.; Haraoui, B.; Gulliver, W.P. (2015). Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(6), 1063–1070. doi:10.1111/jdv.12909.



Diagnóstico de psoriasis en pediatría



→ **Autores:**

Francisca Silva-Clavería ¹
Miguel Ángel Duarte-Ferrera ¹
José De La Torre-García ¹
Juan J. Ríos-Martin ²

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Pediatria
Anatomía patológica

¹ Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Medico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

² Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Aporte

Se presenta el caso de una paciente en edad pediátrica con diagnóstico incierto de psoriasis y falta de apoyo histológico inicial.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inmunomediada e inflamatoria de la piel que puede iniciarse en la infancia hasta en un tercio de los casos. La prevalencia de psoriasis en la infancia se ha estimado entre 0.2-1.2% (1-2). Se estima que es infradiagnosticada. A pesar de que en la infancia las variantes clínicas son las mismas que en la edad adulta, las lesiones pueden variar en distribución, morfología y sintomatología, siendo la psoriasis en placas la más frecuente. En general, las lesiones suelen ser menos hiperqueratósicas, presentando placas más finas y suelen responder adecuadamente a tratamientos tópicos (3). Sin embargo, en algunas ocasiones el tratamiento puede ser un verdadero desafío.

La psoriasis es una enfermedad crónica inmunomediada e inflamatoria de la piel que puede iniciarse en la infancia hasta en un tercio de los casos

Caso clínico

Se trata de una paciente de 11 años sin antecedentes personales de interés, hija de padres no consanguíneos. Presenta lesiones eritematodescamativas, algunas de morfología anular de inicio en tronco y abdomen asociado a prurito de aproximadamente 1 mes de evolución. Al inicio del cuadro clínico, es tratada en atención primaria con ciclopirox y terbinafina, presentando escasa respuesta y persistencia de las lesiones. Posteriormente, es valorada en dermatología encontrándose lesiones en cuero cabelludo, tronco, abdomen y superficie extensora de codos y rodillas. La paciente no presentaba otra sintomatología asociada salvo las lesiones cutáneas. Se interroga sobre antecedentes patológicos familiares, no encontrándose datos de interés en familia directa. Bajo la sospecha de psoriasis es tratada con Betametasona/Calcipotriol tópico con discreta mejoría y evolucionando hacia una extensión algo más generalizada. Las lesiones eran eritematorosadas escasamente descamativas, podían intuirse algunas pústulas y zonas de piel respetadas (Figura 1).

Se decide la realización de una biopsia cutánea siendo el resultado: discreta hiperplasia irregular de la epidermis con ortoqueratosis y focos de paraqueratosis. En dichos focos existen agregados de neutrófilos for-

mando pequeñas pústulas córneas. En dermis papilar existe muy discreto infiltrado inflamatorio linfocitario con aislados neutrófilos. Ante estos hallazgos, anatomía patológica sugiere la posibilidad de una patología autoinflamatoria, pero dado que la paciente no presentaba otra clínica sistémica asociada, se decide la realización de una segunda biopsia. En esta ocasión, la paciente se mantenía sin tratamiento tópico desde hace dos semanas encontrándose lesiones con placas gruesas queratósicas predominantemente en superficies extensoras y cuero cabelludo (Figura 2). La segunda biopsia revela hiperplasia epidérmica psoriasiforme con elongación de crestas papilares, ortoqueratosis con focos de paraqueratosis e hipogranulosis focal (Figura 3). Además, había formación de pústulas intracorneales y focalmente subcorneales. Se observó edema y capilares dilatados en dermis papilar con infiltrados mononucleares perivascuales.

Ante la evolución de las lesiones y resultado de la segunda biopsia se plantea posibilidad terapéutica con fototerapia, a la cual la paciente ha respondido favorablemente.

Discusión

Realizar un diagnóstico y tratamientos oportuno en la psoriasis de edad pediátrica es fundamental. La evidencia nos demuestra que la prevalencia de síndrome metabólico y comorbilidad psicológica está incrementada en pacientes en edad pediátrica con psoriasis. En una revisión sistemática se comprobó que los pacientes con psoriasis tienen un nivel significativamente menor de lipoproteína de alta densidad (HDL) y además tienen niveles de glicemia en ayuna mayores (4). También se ha observado un aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad (5). Por último, se ha sugerido que la calidad de vida relacionada a la salud (HRQOL) podría ser similar o peor a los pacientes con dermatitis atópica (6). Lo anterior nos lleva a sugerir que deberíamos buscar activamente comorbilidades en pacientes con psoriasis, para lograr una valoración más integral de nuestros pacientes y un tratamiento oportuno.

En el caso de la paciente, presentaba una analítica normal y adecuado peso para edad y talla. Aunque el diagnóstico de la psoriasis suele ser clínico, la confirmación histológica puede ser de gran utilidad, sobre todo en casos en que se plantea un tratamiento sistémico.

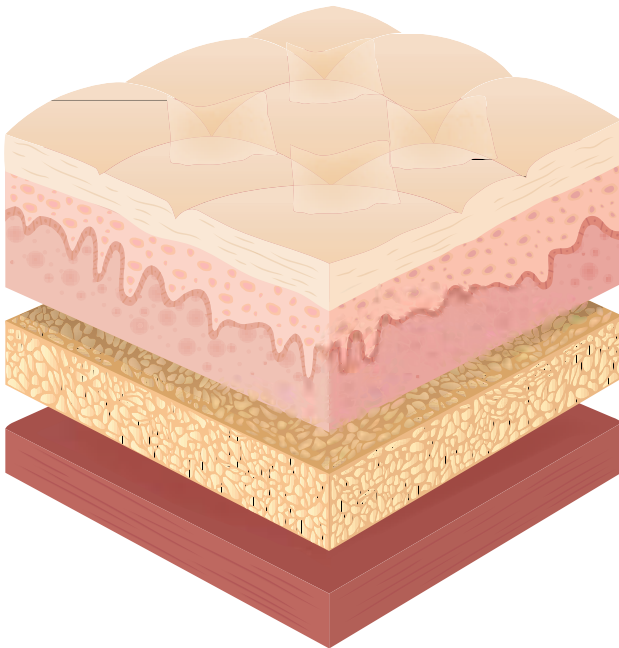
Las características histológicas típicas de la psoriasis incluyen paraqueratosis, pérdida de la capa granular, elongación de las crestas interpapilares, agregados neutrofílicos en la epidermis, dilatación de vasos vasculares en dermis e infiltrado perivascular linfocítico. Sin embargo, es importante considerar que la histología no permite distinguir siempre entre psoriasis y dermatitis psoriasiforme. En el sitio de la biopsia, el tratamiento tópico debe ser discontinuado durante algunas semanas para obtener un resultado fiable (7). La analítica general no tiene un rol diagnóstico, pero podría ser útil en la valoración de las comorbilidades.

Dentro del diagnóstico diferencial se puede plantear la pitiriasis rubra pilaris, eccema numular, tiña corporis, dermatitis seborreica o dermatitis atópica. En este caso, la histología fue muy sugestiva para el patólogo de enfermedad autoinflamatoria aunque el cuadro clínico no fue característico y algunas semanas tras discontinuar tratamiento las lesiones fueron más clásicas y la histología compatible.

Respecto al tratamiento la mayoría suele responder a los corticoides tópicos. En una cohorte de 448 pacientes, el 62.3% permaneció en tratamiento sólo con corticoides tópicos, 14.3% requirió fototerapia y 23.4% pasó a tratamiento sistémico. El tiempo de evolución requerido desde el diagnóstico para cambio de modalidad terapéutica fue 7.3 años y hasta el inicio de terapia sistémica 10.8 años. Los autores concluyen que el tiempo para inicio de terapia sistémica es demasiado largo (8). Teniendo en cuenta que la psoriasis es una enfermedad crónica con exacerbaciones y remisiones y que requerirá probablemente un tratamiento a largo plazo, los efectos adversos de los corticoides tópicos de-

ben considerarse. Debido a una relación mayor entre área de superficie corporal y peso, existe mayor capacidad de absorción sistémica. En lactantes menores de 2 años, emolientes y corticoides de baja potencia son seguros, mientras que los de moderada y alta potencia deben reservarse para edades comprendidas entre los 2-12 años y mayores de 12 años respectivamente (9). En una revisión sistemática un 72.2% de los pacientes lograron remisión con corticoides tópicos. Con calcitriol se alcanzó una mejoría en severidad de las lesiones entre 57.2-100% y 52-64% con calcipotriol. El tratamiento con tacrolimus alcanzó una mejoría del 50% (10). Metotrexato es una terapia efectiva en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa y es el fármaco más usado en pediatría para este fin. La ciclosporina puede usarse para brotes graves durante períodos cortos (9).

La mayoría de los autores concluyen que faltan estudios con mayor evidencia para definir las líneas terapéuticas de la psoriasis en pediatría y valorar la seguridad de nuevos tratamientos.



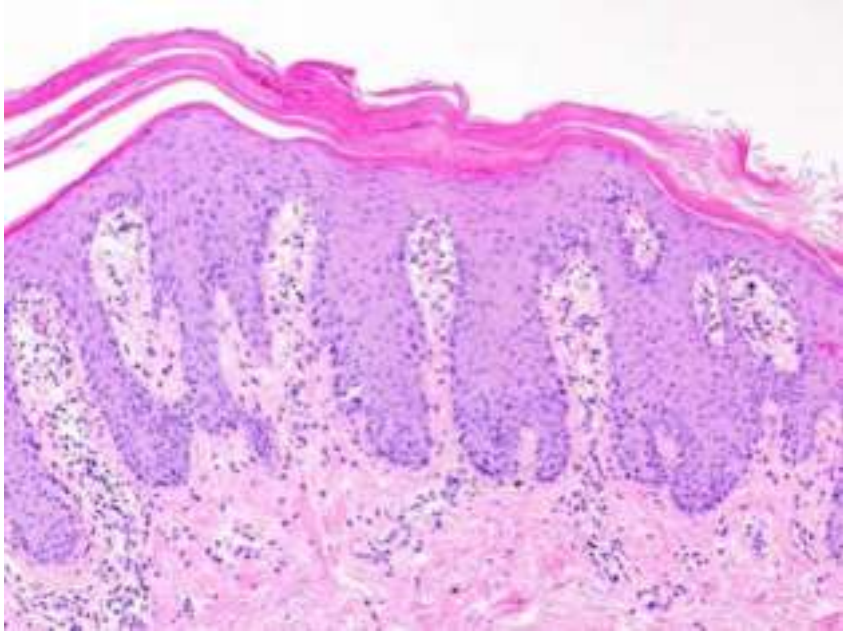
Figuras



1



2



3 Dermatitis psoriasiforme con paraqueratosis y escaso infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial. En la capa córnea se identifican ocasionales neutrófilos. (HE, x10).

Bibliografia

1-Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17: 174–8 2.

2-Augustin M, Glaeske G, Radtke A, et al. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010; 162:633–6.

3-Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul 1;390(10089):40-49.

4-Pietrzak A, Grywalska E, Walankiewicz M, et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children current data. *Clin Exp Dermatol.* 2017 Mar;42(2):131-136.

5-Badaoui A, Tounian P, Mahé E. Psoriasis and metabolic and cardiovascular comorbidities in children: A systematic review. *Arch Pediatr.* 2019 Feb;26(2):86-94.

6-Randa H, Todberg T, Skov L, Larsen LS, Zachariae R. Health-related Quality of Life in Children and Adolescents with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2017 May 8;97(5):555-563.

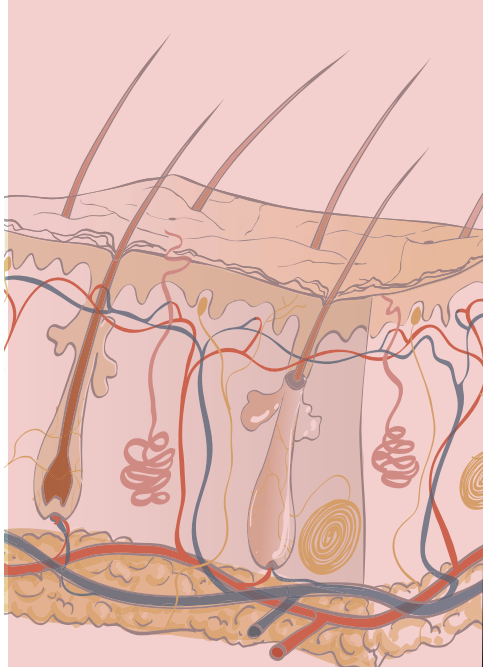
7-Pleimes M, Schläger M, Schuster V, et al. Sticherling M. S2k guidelines for the treatment of psoriasis in children and adolescents - Short version part 1. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 Aug;17(8):856-870.

8-Bruins FM, Bronckers IMGJ, Cai R. Et al. Treatment persistence in paediatric and adolescent patients with psoriasis followed into young adulthood. From topical to systemic treatment: a prospective, longitudinal, observational cohort study of 448 patients. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):464-472.

9-Thomas J, Parimalam K. Treating pediatric plaque psoriasis: challenges and solutions. Pediatric Health Med Ther. 2016;7:25-38.

10-Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. Pediatr Dermatol. 2018 May;35(3):296-302. 2018 Jun 30. PMID: 29970225.

Psoriasis pustulosa infantil generalizada



→ **Autores:**

Juan Manuel Morón Ocaña
Fernando García Souto

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Pustulosa
Infantil
Persistente
Generalizada

Aporte

La psoriasis pustulosa infantil persistente es un cuadro poco común, lo que determina que existan escasas publicaciones sobre el tratamiento sistémico en lactantes y niños. Por este motivo, se hace necesario el conocimiento de los tratamientos más efectivos de la enfermedad, así como sus principales efectos adversos, con el objetivo de evitar sus complicaciones a corto y largo plazo.



Introducción

Desde una perspectiva clínica, la psoriasis puede producir diversas manifestaciones cutáneas. En este caso clínico, en concreto, se va a exponer una psoriasis infantil pustulosa generalizada de larga evolución. En la psoriasis pustulosa generalizada, el eritema y la aparición de pústulas estériles dominan el cuadro clínico mientras que la infiltración de neutrófilos domina el cuadro histológico. Durante la fase aguda, la piel es dolorosa y el paciente tiene fiebre y malestar general. Pasados varios días, las pústulas suelen desaparecer y se observa una descamación extensa. Tras su resolución, el principal problema es la tendencia a la repetición de nuevos brotes pustulosos. Ante una psoriasis generalizada infantil el tratamiento es controvertido, especialmente por sus posibles efectos adversos, siendo los corticoides tópicos y los retinoides orales la primera línea de tratamiento. Los fármacos biológicos, como el etanercept y el metotrexate deben considerarse fármacos de segunda línea para la psoriasis resistente al tratamiento (1).

Desde una perspectiva clínica, la psoriasis puede producir diversas manifestaciones cutáneas

Caso clínico

Niña de 9 años de edad sin antecedentes personales de interés que ingresó desde urgencias por un cuadro de fiebre con malestar general de tres días de evolución junto con una erupción pustulosa generalizada (Figura 1a). Al ingreso, entre las pruebas complementarias destacan:

- VSG 26 y leucocitosis
- Orina: sin alteraciones
- Cultivo de pústulas y hemocultivos negativos.
- Biopsia cutánea: pústulas espongiiformes de Kogoj (Figura 2)

Se inició tratamiento con emolientes, corticoides tópicos y acitretino oral a dosis de 0.5mg/kg/día lográndose una importante mejoría (Figura 1b).

Los estudios periódicos analíticos y radiológicos no detectaron signos de toxicidad por los retinoides. El único efecto secundario registrado en las visitas fue la descamación de labios y palmas.

Sin embargo, a pesar de estar con clobetasol pomada + vaselina líquida y acitretino oral 10 mg/d de mantenimiento, en los siguientes 2 años la paciente sufrió períodos de empeoramiento y mejoría de su enfermedad, con una media de tres brotes por año, necesitando la mayoría una semana de ingreso.

Ante la persistencia del cuadro clínico se decide iniciar terapia biológica con etanercept a dosis de 25 mg 2v/sem. A pesar del tratamiento con etanercept, la paciente vuelve a presentar un nuevo brote de pústulas y fiebre, por lo que tras varios ciclos de tratamiento, ante los cuales no llega a conseguirse la remisión por completo, se diagnostica de una psoriasis pustulosa infantil generalizada persistente decidiéndose por mantener etanercept a la misma dosis y añadir metotrexato 2,5 mg 3cp/sem junto con ácido fólico, emolientes y corticoides tópicos.

Finalmente, tras 7 años del debut, la paciente se encuentra asintomática y la clínica ha sido controlada (Figura 3).

Discusión

Las escasas publicaciones sobre el tratamiento sistémico en la psoriasis pustulosa en la edad infantil junto con los potenciales efectos adversos de los mismos provoca que el manejo de la enfermedad sea controvertido.

Por una parte, el tratamiento con retinoides orales en los niños suscita ciertos temores sobre sus potenciales efectos adversos. La dosis habitual es de 0.4 a 0.6 mg/kg/día pero pueden necesitarse dosis más altas (hasta 1 mg/kg/día), mientras que la dosis de mantenimiento es de 0.2 a 0.4 mg/kg/día.

Aparte de las precauciones habituales en los adultos, se reconoce en los niños la posibilidad de toxicidad esquelética tras un tratamiento prolongado con retinoides orales. Los hallazgos más frecuentemente relacionados son el cierre precoz de las epífisis, las calcificaciones ligamentosas y tendinosas, el engrosamiento perióstico, la hiperostosis cortical, la neoformación o resorción ósea y la osteoporosis. La mayor preocupación de la terapia con retinoides a largo plazo es el retardo del crecimiento, particularmente en niños con trastornos de la queratinización tratados con altas dosis de retinoides. Además, la persistencia de la psoriasis pustulosa generalizada afecta al estado general de los lactantes y niños, y dificulta su desarrollo general. Por todo ello, se recomienda realizar estudios radiográficos de serie ósea a intervalos de 12 a 18 meses en niños tratados con retinoides orales durante periodos prolongados (2).

En resumen, el tratamiento de larga duración con retinoides en lactantes y niños con psoriasis pustulosa generalizada es una alternativa eficaz y segura y parece ser menos tóxico que otros fármacos como metotrexate o ciclosporina (3).

Por otra parte, el tratamiento con etanercept, aprobado desde marzo del 2009 para niños y adolescentes de 8-17 años, se emplea como una tercera línea tras el fracaso del resto de terapias sistémicas. La dosis habitual es de 0.8 mg/kg subcutáneo, siendo el máximo indicado de 50 mg/semana. Presenta un buen perfil de seguridad y sus principales reacciones adversas son semejantes a la de los adultos: infección del tracto respiratorio superior, reacción en el lugar de inyección, cefalea, dolor abdominal, vómitos y náuseas (4).

Por todo lo comentado, se necesitan estudios más amplios para investigar más a fondo el uso de nuevos compuestos en la psoriasis infantil.

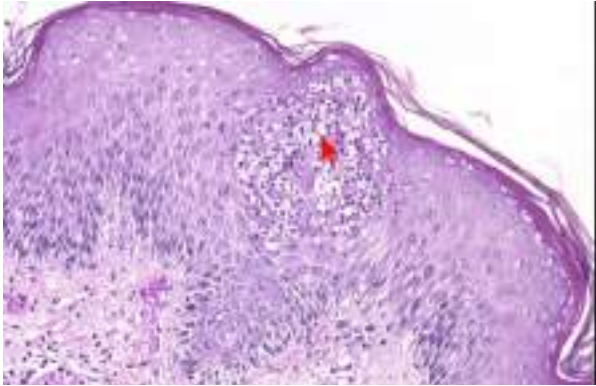
Figuras



1a Exantema pustuloso generalizado



1b Mejoría de la psoriasis pustulosa generalizada tras tratamiento con corticoides



2 Biopsia de piel con pústulas espongiformes de Kogoj



3 Remisión completa tras la combinación de etanercept y metotrexato

Bibliografía

1-De Jager Me, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, et al. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 1013-30

2-Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JI. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on longterm etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992; 127:387-91.

3-Torrelo A, Mediero IG, Zambrano A. Tratamiento de larga duración con retinoides orales de la psoriasis pustulosa generalizada infantil. Presentación de tres casos. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:239-43

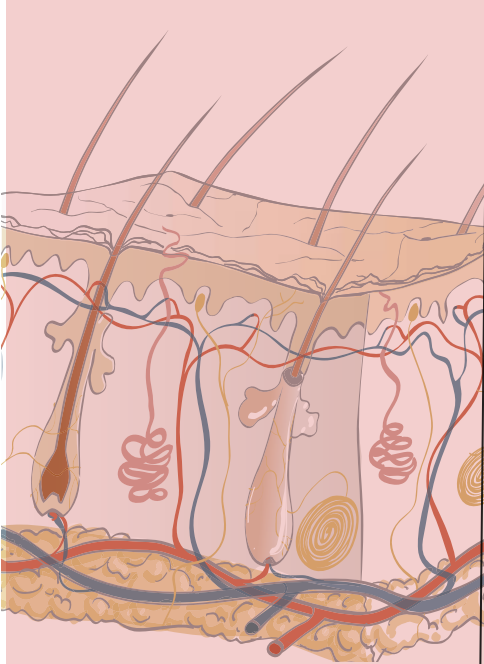
4-Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, Pariser D, Landells I, Hebert AA, Eichenfield LF, Patel V, Creamer K, Jahreis A, Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group (2008) Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 358(3):241-251

Psoriasis en localizaciones especiales

01

Psoriasis en
localizaciones
especiales

Tratamiento de psoriasis peri-ostomal con UVB de banda estrecha



→ **Autores:**

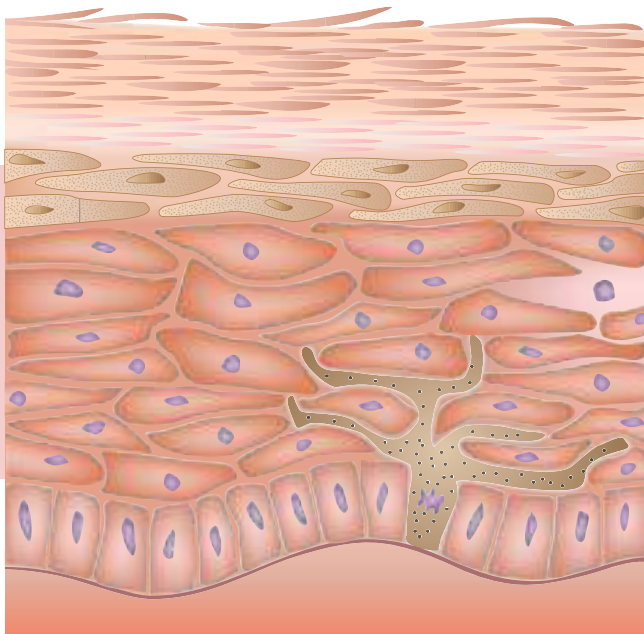
Fiorella Vásquez Chinchay
Amalia Pérez Gil

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Ileostomía
Fototerapia UVB banda estrecha

Aporte

La psoriasis periostomal corresponde a entre 4 y 7% (2) de las dermatitis periostomales. Presentamos un caso en el que el paciente debuta con placas de psoriasis en la piel periostomal y debido a sus comorbilidades se convierte en un reto tanto diagnóstico como terapéutico.



Introducción

La prevalencia de psoriasis en España se calcula en 2.3% (1), es una enfermedad clínicamente fácil de diagnosticar, pero cuando se presenta en localizaciones atípicas y de forma larvada el diagnóstico puede ser complicado. Los estomas abdominales representan un sitio específico donde puede desarrollarse la psoriasis y si está limitada solamente al estoma, puede dificultarse el diagnóstico.

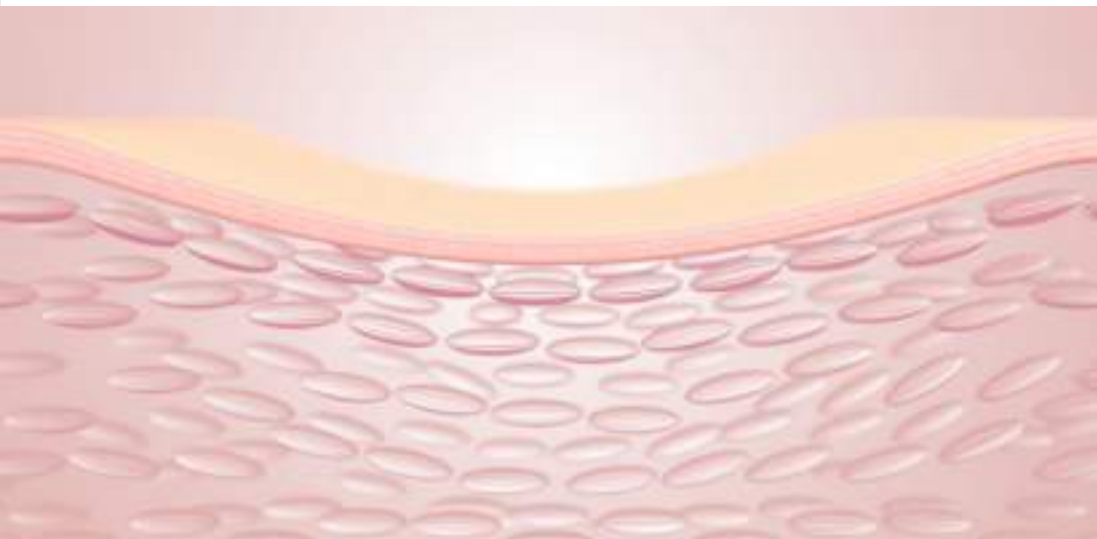
La prevalencia de psoriasis en España se calcula en 2.3% (1), es una enfermedad clínicamente fácil de diagnosticar, pero cuando se presenta en localizaciones atípicas y de forma larvada el diagnóstico puede ser complicado

Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre de 68 años portador de una ileostomía por colitis isquémica, con pancitopenia asociada a una neoplasia mieloproliferativa /mielodisplásica tipo leucemia mielo-monocítica crónica e hígado graso no alcohólico con alteración de enzimas hepáticas. Consulta por aparición de lesiones pruriginosas en la piel periostomal tanto en la zona de la ileostomía cubierta por el adhesivo de la bolsa como en la zona de la fistula mucosa cubierta por una gasa. Al examen se apreciaban 2 placas eritematosas redondeadas con discreta descamación. No presentaba otras lesiones en el resto del cuerpo ni alteraciones ungueales, tampoco tenía antecedentes familiares ni personales de psoriasis.

Se tomaron muestras para cultivo de hongos y se realizó una biopsia donde se veía hiperqueratosis moderada, paraqueratosis con presencia de neutrófilos, acantosis regular y disminución de la capa granulosa y se diagnosticó de psoriasis.

Se inició tratamiento con corticoides tópicos en solución logrando mejoría parcial pero no pudo continuar usándolos porque dificultaban la adhesión



de la bolsa de ileostomía y le causaban dolor al ser soluciones hidro-alcohólicas. Se intentó el tratamiento con betametasona en parche pero también fue un problema para la adhesividad de la bolsa. A lo largo de las semanas siguientes fueron apareciendo nuevas placas típicas de psoriasis en el resto del cuerpo y al evaluarlo tuvo los siguientes parámetros: BSA 5 PASI 5 DLQI 14

Ante este escenario de dificultad para el uso de tratamientos tópicos y la presencia de comorbilidades que impedían el uso de terapia sistémica decidimos probar el tratamiento con UVB de banda estrecha.

El paciente se sometió a 2 sesiones semanales durante 12 semanas logrando un aclaramiento completo de las lesiones y reducción del tamaño, infiltración y eritema de la placa de la piel periostomal de la ileostomía.

Discusión

Debido al contacto continuo de la piel periostomal con heces u orina y la abrasión que puede tener lugar cuando la bolsa de la ostomía se cambia, es frecuente que puedan aparecer lesiones cutáneas, tanto dermatitis irritativas como empeoramiento de condiciones pre-existentes como psoriasis y dermatitis atópica (3).

La psoriasis puede representar hasta 7% de los problemas cutáneos que aparecen en la piel periostomal, pero a pesar de la alta prevalencia es infrecuente que esta enfermedad debute como placas únicas en esta localización.

Además de la predisposición genética del individuo hay otros desencadenantes como las infecciones virales, medicamentos, estrés y traumatismos: Fenómeno de Koebner, es posible que en este caso juegue un rol importante ya que la piel donde se asentaban las lesiones sufría el traumatismo repetido de retirar la bolsa y la maceración y oclusión continua (3, 4, 5).

El uso de fototerapia para el tratamiento de la psoriasis ha disminuido desde la llegada de los tratamientos biológicos. Los principales tipos de fototerapia utilizados para tratar la psoriasis incluyen UV-B de banda estrecha, UV-B de banda ancha y UV-A (PUVA). En general, se prefiere el tratamiento con UV-B de banda estrecha porque es más eficaz y tiene un perfil de seguridad más favorable. Uno de los inconvenientes con la fototerapia es que los pacientes deben desplazarse hasta el hospital para someterse al tratamiento (6).

El uso de UV-B de banda estrecha disminuye la síntesis de ADN, lo que conduce a la apoptosis de los queratinocitos y disminuye la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células T.



La frecuencia del tratamiento inicial es típicamente de 3 veces por semana y se administra en el hospital. Dependiendo de la efectividad, esta frecuencia puede disminuir. Los efectos adversos incluyen eritema, prurito, ampollas, fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis.

En este caso, debido a la falta de respuesta con tratamiento tópico, a la pancitopenia y alteración hepática que contraindicaban tratamientos sistémicos consideramos el tratamiento con fototerapia UVB-banda estrecha como el más adecuado y seguro para este paciente. Actualmente recibe sesiones de mantenimiento 1 vez en semana y continúa su evolución favorable.

Figuras



- 1 Piel periostomal, se aprecia la placa de psoriasis con la que debutó este paciente.



2 Piel periostomal después de 12 semanas de tratamiento con fototerapia UVB-banda estrecha.

Bibliografía

1-Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Jun;105(5):504-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.12.008. Epub 2014 Feb 23. PMID: 24569109.

2-Marshall C, Woodmansey S, Lyon CC. Peristomal psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2017 Apr;42(3):282-286. doi: 10.1111/ced.13041. Epub 2017 Feb 13. PMID: 28194815.

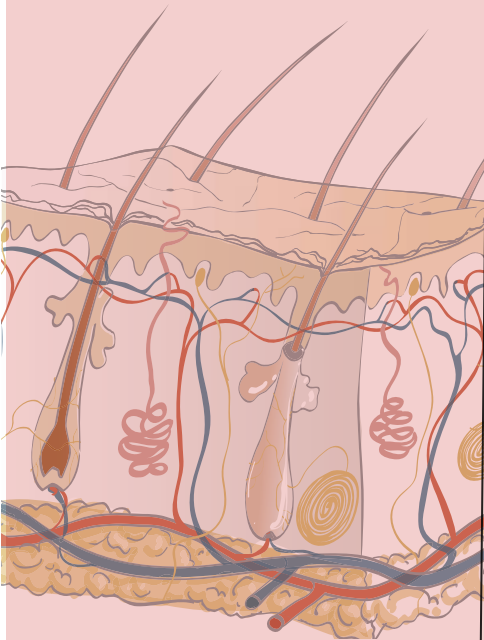
3-Moriyasu A, Katoh N, Kishimoto S. Psoriasis localized exclusively to peristomal skin. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb;54(2 Suppl):S55-6. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.050. PMID: 16428000.

4-Fischer S, Kirchdorfer B, Ring J, Koehn FM. Peristomal dermatitis: a common condition and a differential diagnostic challenge. *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 43–6.

5-Abdelmaksoud A. Peristomal psoriasis: an intriguing new subset of psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2018 Mar;43(2):193. doi: 10.1111/ced.13295. Epub 2017 Oct 10. PMID: 28994137.

6-Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020 May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.

Mas allá del conducto auditivo externo



→ **Autores:**

Miguel Juan Cencerrado
Delia Díaz Ceca
Pedro Jesús Gómez Arias
Beatriz Baleato Gómez
Damián Moreno Mesa

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Otitis externa
Hipoacusia
Pérdida auditiva

Aporte

Con este caso se quiere exponer las repercusiones sobre la fisiología de la audición en un caso grave de psoriasis. Se discute la importancia de realizar un manejo global del paciente afectado de esta enfermedad multisistémica.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad multisistémica que afecta a numerosos órganos como la piel, el sistema cardiovascular, articular y auditivo. El pabellón auricular y del conducto auditivo externo es un lugar que se ve afectado con frecuencia en los pacientes con psoriasis. Dada la peculiaridad morfológica de estos lugares pueden asociarse complicaciones como infecciones de repetición y pérdida de la audición.

La psoriasis es una enfermedad multisistémica que afecta a numerosos órganos como la piel, el sistema cardiovascular, articular y auditivo

Caso clínico

Se presenta un varón de 21 años sin antecedentes de interés con psoriasis de larga evolución desde los 13 años y tratados con múltiples tratamientos tópicos, sistémicos y biológicos.

En la primera consulta el paciente presentaba placas eritematosas, bien delimitadas y con descamación nacarada en cuero cabelludo, pabellones auriculares y CAE (Figura 1). Además, presentaba placas con pústulas en interior y bordes perfectamente delimitados en planta pie derecho, así como afectación ungueal y pústulas subungueales.

Se trató con tratamientos tópicos como corticoides, análogos de la Vitamina D e Inhibidores de la calcineurina sin ninguna respuesta. Tras la ausencia de eficacia se decide comenzar con Metotrexato a dosis de 0.5 mg/kg a la semana junto con Ácido Fólico. Ante la persistencia de las placas en conducto auditivo externo y pabellón auricular se decide el comienzo de Fototerapia con 8 MOOP 0,005% en gel sin producir respuesta alguna sobre la enfermedad. Se decide iniciar tratamiento con



Ciclosporina A con control parcial debido a los múltiples rebrotes al intentar desintensificar la dosis.

El paciente durante estos años presentó de 2 a 4 episodios mensuales de otitis externas seguidas por el servicio de Otorrinolaringología causadas por *Pseudomonas aeruginosa* (Figura 2). Se produjo un desarrollo progresivo de resistencias a todos los antibióticos tópicos y una pérdida de función auditiva produciendo una hipoacusia relevante.

Debido al mal control de la enfermedad, la edad del paciente y las complicaciones auditivas derivadas de la misma se presenta a comisión de biológicos donde se decide el inicio de tratamiento anti-TNF, decidiéndose emplear Etanercept dado su mejor perfil de seguridad en relación con complicaciones de tipo infeccioso. Posteriormente, fue necesario su sustitución por ustekinumab por mala respuesta terapéutica, consiguiendo con este inhibidor de IL 12 y 23 una franca disminución de las complicaciones a nivel auditivo, pese a que el control de la clínica cutánea ha sido parcial.

Discusión

La psoriasis es una enfermedad sistémica que se puede localizar en numerosas zonas del cuerpo, afectando con frecuencia al pabellón auricular y al conducto auditivo externo (CAE) (1). La afectación psoriásica en estas localizaciones puede producir por un lado inflamación del canal auditivo externo y por otro la producción de hipoacusia de transmisión pudiendo llegar incluso a verse afectado el sistema neurosensorial. En primer lugar, la clínica de picor, dolor o sensibilidad da lugar a conductas de rascado que pueden originar excoiaciones y alteración la barrera cutánea, favoreciendo así la aparición de nuevas lesiones debido al fenómeno de Koebner. La alteración cutánea supone un punto de entrada para bacterias y

hongos que sumada a la oclusión del conducto auditivo externo por la hipertrofia epidérmica y la acumulación de material descamativo causan a menudo la aparición de otitis externas agudas y crónicas (1). Las principales bacterias que producen otitis externa son la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus* (2), que en personas con factores predisponentes como la psoriasis (4) pueden producir infecciones de repetición produciendo una estenosis progresiva del canal auditivo externo con pérdida de audición (2). Además, las reinfecciones constantes favorecen la aparición de resistencias a la antibioterapia tópica, a la sobreutilización de antibióticos orales (3,4) y la sobreinfección por hongos como *Aspergillus* spp o *Candida* spp (2,3). Otros factores de alteración local son la humedad aumentada en estos pacientes y el efecto de los tratamientos tópicos sobre el pH cutáneo (2,3).

Por otro lado, la relación entre la psoriasis y la pérdida de audición está siendo objeto de numerosas investigaciones. Estudios muestran que existe un aumento de pérdida de audición neurosensorial y de afectación timpánica en pacientes con psoriasis en comparación con sujetos sanos (1,5). Se ha relacionado una mayor predisposición de hipoacusia en pacientes con artritis psoriásica, con psoriasis de larga duración y en pacientes fumadores (5). Otros casos han mostrado asociación de hipoacusia neurosensorial súbita en pacientes con psoriasis (5,6,7) y de mayor frecuencia de estenosis del CAE, afectación de la membrana timpánica y de la cadena osicular (5,6). Se desconoce la causa de la pérdida de audición, aunque podría

estar ligada con el efecto de las citoquinas producidas en la psoriasis como el TNF (1,5). La hipoacusia está íntimamente relacionada con el IMC y los factores de riesgo cardiovascular que están alterados en los pacientes con psoriasis (5,8).

La idea de que la psoriasis, es una enfermedad multisistémica, cada vez tiene más importancia en su manejo. La asociación entre psoriasis y afectación auditiva, apoyan la necesidad de nuevos estudios, que definan los mecanismos patogénicos subyacentes, mostrando así que la alteración en el sistema auditivo en la psoriasis, va más allá de la afectación en el conducto auditivo externo.

Figuras



- 1** Psoriasis. Placas eritemato-descamativas, con escama blanquecina gruesa y adherente, en cuero cabelludo, pabellón auricular y conducto auditivo externo.



- 2** Cultivo de *Pseudomonas aeruginosa* en uno de los múltiples episodios de otitis externa de nuestro paciente

Bibliografía

1-Memar O, Caughlin B, Djalilian H. Psoriatic Involvement of the Ear. *Hear J*. 2019 Jan;72(1):44,45,47

2-Hajioff D, MacKeith S. Otitis externa. *BMJ Clin Evid*. 2015 Jun;15;2015:0510

3-Larach F, Astorquiza C. Otitis externa: Diagnóstico y manejo práctico. *External otitis: Diagnosis and practical management. Rev.Med.Clin.Condes* . 2016; 27(6): 898-904

4-Wiegand S, Berner R, Schneider A, Lundershausen E, Dietz, A. Otitis Externa: Investigation and Evidence-Based Treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 2019;116(13):224–234. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0224>

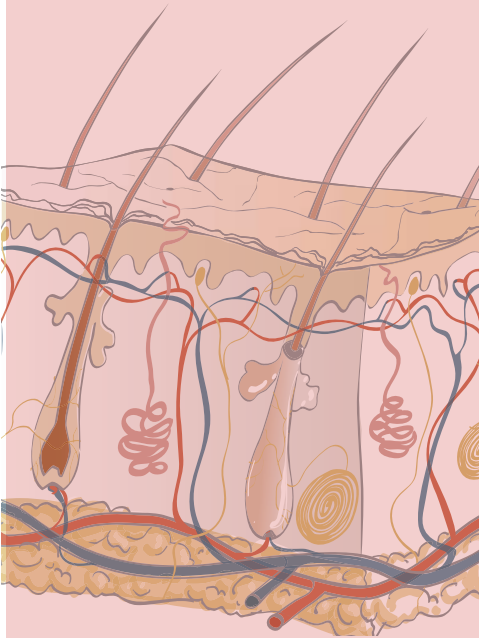
5-Borgia F, Ciodaro F, Guarneri F, Bartolotta A, Papaiani V, Guarneri C, Catalano N, Galletti F, Cannavò SP. Auditory System Involvement in Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jul 11;98(7):655-659. doi: 10.2340/00015555-2937. PMID: 29648672.

6-Srikumar S, Deepak MK, Basu S, Kumar BN. Sensorineural hearing loss associated with psoriatic arthritis. *J Laryngol Otol*, 2004;118(11): 909–911. Disponible en: <https://doi.org/10.1258/0022215042703813>

7-Giani T, Simonini G, Lunardi C, Puccetti A, De Martino M, Falcini F. Juvenile psoriatic arthritis and acquired sensorineural hearing loss in a teenager: is there an association?. *Clin Exp Rheumatol*, 2006;24(3):344–346

8-Kim SH, Won YS, Kim MG, Baek YJ, Oh IH, Yeo SG. Relationship between obesity and hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(10):1046–1050. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1179787>

Una pulpitis infantil de evolución atípica



→ **Autores:**

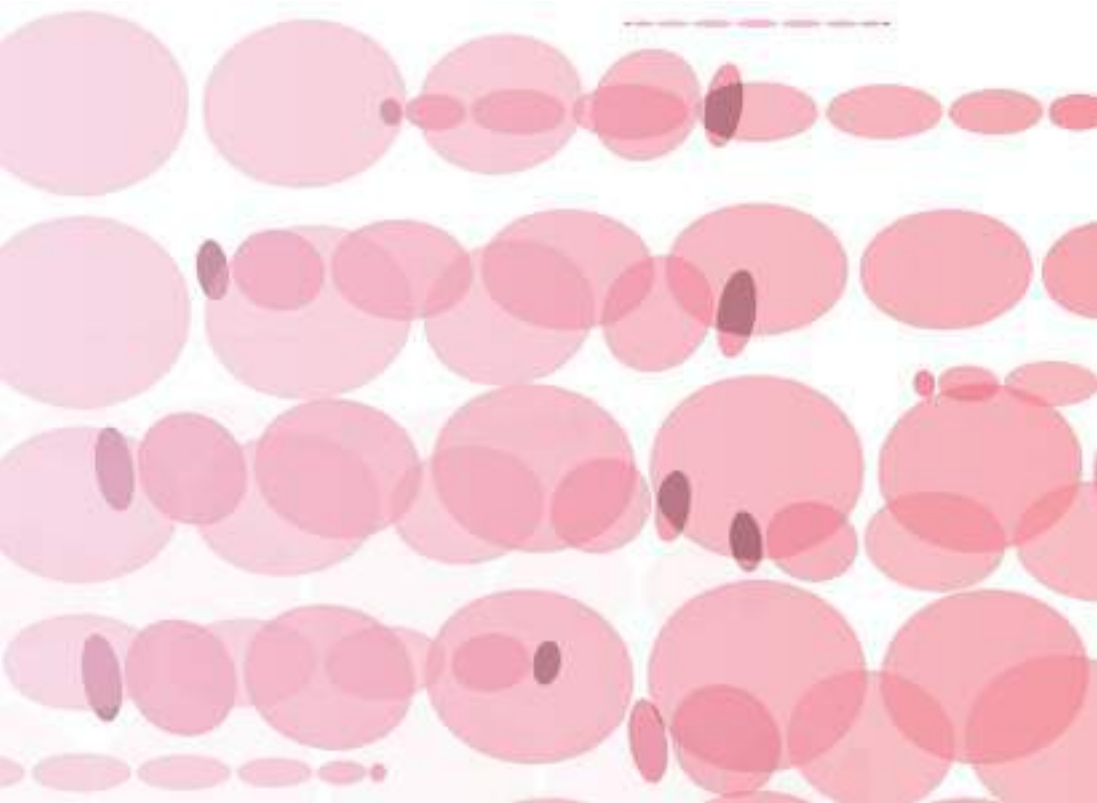
Francisco José Navarro-Triviño
Laura Linares-González
Ángela Ayén-Rodríguez
Jose María Llamas-Molina
Jorge Juan Vega-Castillo

→ **Palabras clave:**

Psoriasis acral
Acrodermatitis de Hallopeau

Aporte

El psoriasis en la edad pediátrica puede ser difícil de diagnosticar y tratar en localizaciones especiales. Presentamos un caso con diagnóstico diferencial con eccema de contacto y dermatitis tópica y que precisó de abordaje multidisciplinar.



Introducción

La psoriasis, junto con la dermatitis atópica, son probablemente las dos dermatosis inflamatorias crónicas más frecuentes en la infancia atendida en dermatología. De hecho, afecta al 4% de los pacientes menores de 16 años atendidos en unidades de dermatología y pediatría. En 2001 Morris et al publicaron la serie más larga de psoriasis en el periodo infantil registrada hasta los 15 años de edad. El 27% de los casos presentaron lesiones de psoriasis antes de los 2 años de edad, y un 16% durante el primer año de vida. La psoriasis infantil puede mostrar semejanzas con la psoriasis de la edad adulta, aunque podríamos destacar las formas clínicas peculiares de presentación.

Entre ellas, nos gustaría destacar la forma solapada de ambas dermatosis mencionadas, definida de distintas formas, como psoriasis eczematosa, dermatitis psoriasiforme, entre otras. Este solapamiento puede identificarse desde el inicio de la presentación clínica, o bien durante el transcurso de la enfermedad. Como se ha demostrado en los pacientes adultos con psoriasis, la afectación de la calidad de vida está afectada de una forma relevante, en la infancia ocurre de la misma forma, pudiendo conllevar a problemas psicosociales y familiares.

La psoriasis infantil puede mostrar semejanzas con la psoriasis de la edad adulta, aunque podríamos destacar las formas clínicas peculiares de presentación

Caso clínico

Niño de 8 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que fue derivado a la consulta de dermatología por sospecha de dermatitis de contacto localizada en los pulpejos de los dedos de ambas manos. La sospecha inicial de dermatitis de contacto fue fundada por el uso muy frecuente de piezas de plástico de Lego. El estudio mediante pruebas epicutáneas con la serie estándar, plásticos y colorantes fue negativa. Entre otras pruebas complementarias, el estudio de neumalérgenos mostró niveles normales, y la IgE fue de 72 U/mL.

Se indicó tratamiento tópico con tacrolimus 0.03% pomada junto a cosméticos hidratantes, tras realizar inicialmente el diagnóstico de pulpitis endógena atópica. En la siguiente revisión a los 2 meses, el paciente no mostró mejoría relevante de las lesiones y, además, presentó una nueva lesión en pierna derecha, compatible con una placa psoriasiforme. Se indicó tratamiento tópico con corticoides de media potencia (Metilprednisolona aceponato 0.1% pomada) una vez al día durante 4 semanas. La revisión a las 6 semanas mostró una mejoría relevante de la placa psoriasiforme.



me, mientras que la pulpitis no mostró mejoría. En este punto la madre insistió en la necesidad de solucionar el problema cutáneo, ya que el paciente no podía rendir a nivel escolar, abandonó las actividades deportivas extraescolares, y a nivel anímico mostraba un estado de tristeza remarcable. Se planteó el uso de metotrexate oral que fue mal tolerado a dosis de 7.5 mg/semanales. De hecho, en la revisión a las 4 semanas de iniciar metotrexate el paciente mostró un empeoramiento cutáneo de la pulpitis, con afectación periungueal, y formación de pseudoanillos constrictivos alrededor de la zona digital distal.

Se sospechó la posibilidad de acrodermatitis continua de Hallopeau. El paciente fue derivado a reumatología pediátrica para valoración conjunta, donde se confirmó la afectación ósea incipiente compatible con artritis de IFD. El estudio complementario de laboratorio mostró negatividad para anticuerpos antinucleares, HLA-B27 y factor reumatoide. Se indicó el tratamiento con Adalimumab 40 mg subcutáneo con posología según ficha técnica y peso del paciente. La revisión a las 4 semanas mostró mejoría de las lesiones cutáneas, que progresó positivamente hasta una resolución completa observada a las 12 semanas. Actualmente el paciente se encuentra en remisión completa con Adalimumab 40 mg subcutáneo cada 14 días, en seguimiento conjunto entre dermatología y reumatología pediátrica.

Discusión

Hasta el 5% de los pacientes en edad infantil pueden mostrar cuadros de solapamiento psoriasis-eczema (1). El diagnóstico puede llegar a ser complejo, dado que clínicamente ambas entidades pueden coexistir. Además, localizaciones especiales como los pulpejos de los dedos conlleva una presentación clínica inicial eritematosa e hiperqueratósico, con frecuente desarrollo de fisuras dolorosas, que sangran con frecuencia, afectando de manera relevante la vida del paciente (2). En la infancia suele sospecharse inicialmente un cuadro endógeno hiperqueratósico en el contexto de una dermatitis atópica. Sin embargo, la psoriasis puede presentarse inicialmente de esta forma.

En estos casos, es fundamental el seguimiento del paciente, ya que la evolución suele ser tórpida, con baja tasa de respuesta a los tratamientos tópicos. Es evidente que manteniendo una correcta actitud terapéutica, se indicará tratamiento tópico inicial con corticoides de media o alta potencia

Figuras



1 Pulpitis eritemato-hiperqueratósica con fisuración.



2 Pulpitis eritemato-edematosa, fisurada, con pseudoanillos constrictivos más notables en 2º dedo. Estado inicial al inicio del tratamiento con Adalimumab Sc.



- 3** Aclaramiento casi completo de las lesiones a las 4 semanas del inicio de Adalimumab Sc.

Bibliografía

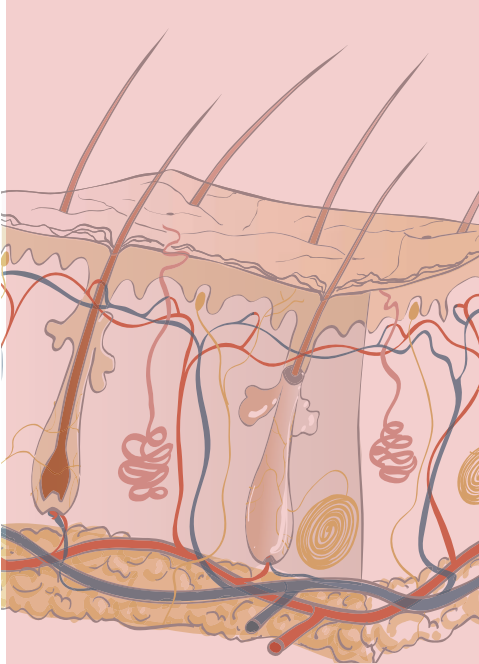
1-Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. Revisión de la etiopatogenia de la psoriasis: interrelación entre los desencadenantes ambientales y los factores genéticos que predisponen a la enfermedad. N Engl J Med. 2009;361:496-509.

2-Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol. 2010;162:633-636.

3-Ferrándiz C, Ferrándiz-Pulido C. Psoriasis infantil. Particularidades y aspectos terapéuticos. Piel. 2008;23:503-510.

4-De Jager M, de Jong E, van de Kerkhof P, Seyger M. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. J Am Acad Dermatol. 2010;62:1013-1030.

Apremilast como alternativa a fármacos biológicos en Psoriasis Palmo-Plantar



→ **Autores:**

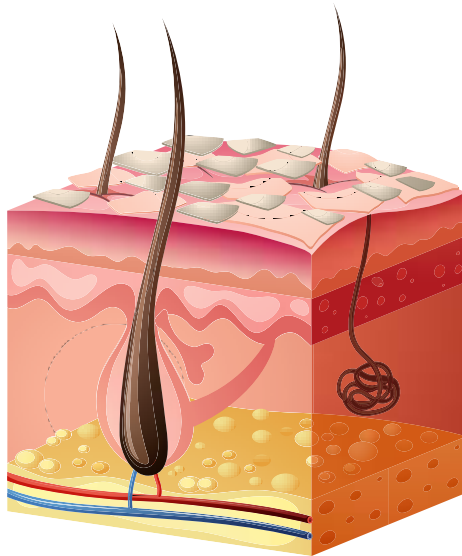
José María Llamas Molina
Ángela Ayén Rodríguez
Teresa Ródenas Herranz
Laura Linares González
Jorge Juan Vega Castillo

→ **Palabras clave:**

Psoriasis palmoplantar
Apremilast
Biológicos

Aporte

La variante palmoplantar de la psoriasis cursa con una alta repercusión en la calidad de vida de los pacientes, además de representar un desafío terapéutico. Dada la respuesta poco satisfactoria y errática de muchos pacientes con los tratamientos disponibles actualmente, existe la necesidad de desarrollar nueva terapéutica para dicha entidad. Apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), que puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento de la psoriasis palmoplantar en pacientes con contraindicación para fármacos biológicos o que rechacen esta modalidad terapéutica.



Introducción

La psoriasis palmoplantar (PPP) representa una forma localizada de psoriasis cuya característica clínica principal reside en la presencia de placas de distribución acral descamativas, en ocasiones eritematosas y a menudo hiperqueratósicas y con fisuras, las cuales pueden ser dolorosas e incapacitantes. Superpuesto sobre este fondo eritematoso descamativo aparecen en ocasiones pústulas estériles, hablando entonces de psoriasis pustulosa palmoplantar. Puede asociarse a psoriasis en otras localizaciones del cuerpo, siendo especialmente frecuente la afectación ungueal, así como a artropatía psoriásica.

La PPP cursa de forma crónica con exacerbaciones, y es muy poco frecuente la remisión espontánea de la enfermedad. Los pacientes con PPP padecen de una mayor discapacidad y disminución de la calidad de vida en comparación con aquellos con lesiones ubicadas en otras partes del cuerpo. Además, esta entidad supone un reto terapéutico, con respuesta pobre y variable a los tratamientos generalmente. Apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4) aprobado en dermatología en el tratamiento la psoriasis en placas moderada-grave y la enfermedad de Behçet, y en reumatología para la artritis psoriásica. Asimismo, está descrito el uso de apremilast off-label en otras entidades dermatológicas, incluyendo a la PPP.

La psoriasis palmoplantar representa una forma localizada de psoriasis cuya característica clínica principal reside en la presencia de placas de distribución acral descamativas

Caso clínico

Paciente varón de 52 años seguido en Servicio de Dermatología por PPP no pustulosa de 6 años de evolución. Entre sus antecedentes personales, destacaba hipertensión arterial controlada sin medicación, dislipemia moderada en tratamiento con simvastatina y artritis psoriásica periférica en control por Servicio de Reumatología con Leflunomida. El paciente negaba tabaquismo u otros hábitos tóxicos.

Los tratamientos previos realizados incluían tratamientos tópicos (corticoides, derivados de la vitamina D y queratolíticos) y fármacos sistémicos. Dentro de estos últimos, presentó un fallo primario a los 4 meses a Metotrexate a dosis de 15 mg/semana vía subcutánea, y una respuesta moderada a acitretino 20 mg/semana, siendo este el último tratamiento realizado y suspendido hacía 3 meses.

A la exploración física, el paciente presentaba una afectación bilateral de palmas y plantas, con la presencia de placas gruesas e hiperqueratósicas con fisuras que se extendían también hacia dorso de pie y mano (Figura 1), así como eritema sobre todo en esta última localización. Refería dolor y sensación de escozor en manos y pies lo cual causaba impotencia funcional y limitaba su actividad laboral como conductor. La puntuación en la escala Dermatology Life Quality Index (DLQI) fue de 19 (gran afectación de la calidad de vida del paciente). Se apreció además afectación de la placa ungueal en la mayoría de los dedos, con la presencia de pitts e hiperqueratosis subungueal.

Se propuso iniciar tratamiento con PUVA que el paciente declinó por imposibilidad de compaginar con su actividad laboral, rechazando también la opción de Adalimumab con posología según ficha técnica por preferir alternativas terapéuticas vía oral. De este modo, se consensuó comenzar tratamiento con Apremilast realizando un programa inicial de escalado de dosis hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 30 mg por vía oral cada 12 horas.

A la revisión de los 3 meses, se apreció mejoría discreta en las superficies afectas (Figura 2). Como efectos secundarios el paciente refería leve intolerancia gastrointestinal que no obligó a modificar la posología, y mantenía medidas de hidratación y alimentación adecuadas. Se decidió añadir al tratamiento una vaselina salicilica al 20% en cura oclusiva.

En la siguiente revisión trimestral se pudo observar una resolución completa de las lesiones (Figura 3), sin efectos secundarios al tratamiento reseñables y con mejoría paralela de su artritis psoriásica contrastada por el Servicio de Reumatología. El paciente refería una mejoría considerable en su calidad de vida, con una puntuación en escala DLQI igual a 3. Esta respuesta satisfactoria se mantuvo a su visita al año de tratamiento, sin precisar la aplicación de tópicos.



Discusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica caracterizada por una alteración y disregulación de la respuesta inmune, con un desequilibrio en la producción de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La PPP es una variante localizada en regiones acrales y se caracteriza por placas eritematodescamativas y bien delimitadas o como un engrosamiento hiperqueratósico sin enrojecimiento. Se puede acompañar o no de pústulas estériles. Su prevalencia reportada entre los pacientes con psoriasis varía de 6% a 17%, y no es infrecuente que aparezca como forma exclusiva de psoriasis en pacientes sin otras formas asociadas (1, 2). La PPP evoluciona de forma crónica con brotes, siendo poco frecuente la remisión espontánea de la enfermedad. El tabaco es el factor de riesgo más reconocido, pero además se pueden producir exacerbaciones por cambios estacionales, traumatismos e irritantes químicos del ámbito laboral.

El tratamiento no siempre es satisfactorio. La terapéutica tópica (queratolíticos, derivados de la vitamina D y corticoides tópicos en oclusión o no) generalmente tiene eficacia limitada para los casos moderados a severos. Tratamientos sistémicos como metotrexato, acitretino, inhibidores del factor de necrosis tumoral (etanercept, adalimumab e infliximab) e inhibidores de la interleucina 17A o 12/ 23 (secukinumab y ustekinumab) han sido reportados como eficaces. Sin embargo, su eficacia en PPP suele ser menor que cuando se usan para la psoriasis vulgar y se estima que sólo un 30-40% de los pacientes con PPP moderada-severa logran una Evaluación Global Palmoplantar Psoriasis Physician (PPPGA) de 0/1 después de 12-16 semanas de tratamiento con fármacos biológicos (3).

Apremilast es un inhibidor selectivo de la PDE4 administrado oralmente. La inhibición de PDE4 por

Apremilast evita que el AMPc sea hidrolizado a AMP, lo que resulta en un aumento de los niveles de AMPc intracelular repercutiendo de este modo en múltiples vías de señalización intracelular en varios tipos de células. Entre estas se incluyen células del sistema inmune innato y adaptativo, así como otro tipo de poblaciones celulares, como los queratinocitos o los fibroblastos sinoviales (4). También explicaría el porqué de algunos efectos adversos, como la diarrea secretora que en ocasiones experimentan estos pacientes (5). Así, la elevación de los niveles de AMPc supone una disminución en la expresión de señales inflamatorias centrales en el proceso de la enfermedad psoriásica, como IL-17, IL-23, y TNF-. Además, también conlleva una mayor expresión de citoquinas antiinflamatorias, como IL-10 (6).

En PPP, con pústulas o sin ellas, la IL-17 con sus distintas isoformas parece ser la citoquina que se encuentra con más frecuencia elevada en estos pacientes (1).

La mayoría de ensayos clínicos que estudian Apremilast en psoriasis se ha realizado con la forma en placas. En relación a la PPP, Bissonnette et al (3), en un ensayo clínico aleatorizado con placebo (n=100) en pacientes con PPP, observaron que no había diferencias en cuanto obtención de un PGA 0-1 en pacientes tratados con placebo versus Apremilast 30mg cada 12 horas a las 16 semanas, pero sí en otros índices como PPPASI 75 (palmo plantar psoriasis area severity index) y DLQI.

El perfil favorable de riesgo-beneficio de Apremilast para los pacientes con psoriasis que requieren terapia sistémica a largo plazo ha sido contrastado en varios estudios. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo siguió durante 3 años a 1184 pacientes con psoriasis tratados con 30 mg cada 12 horas de Apremilast. La mayoría de los efectos adversos (EAs) fueron leves o moderados en gravedad y no condujeron a la interrupción del tratamiento. Las tasas de EAs disminuyeron asimismo con la exposición al fármaco a largo plazo. Los más frecuentes reportados fueron diarrea (17%) y náuseas (15%), siendo predominantemente leves o mo-

derados en gravedad, se presentaron temprano y se resolvieron dentro del primer mes. Este mismo carácter transitorio ocurre con otros EAs que se reportan con frecuencia durante el tratamiento con Apremilast, como son infecciones respiratorias de vías altas, nasofaringitis y cefaleas tensionales (5).

Como conclusión, Apremilast a dosis de 30 mg cada 12 horas al día debe ser una opción terapéutica a considerar en pacientes con PPP moderada-grave que hayan fracasado a tratamientos sistémicos como metotrexate o acitretino y tengan contraindicación para fármacos biológicos.

Tabla

Eczema de manos

Dermatitis de contacto

Dermatofitosis

Pitiriasis rubra pilaris

Queratodermias adquiridas

1

Principales diagnósticos diferenciales en relación a la psoriasis palmo-plantar no pustulosa

Figuras



- 1** Afectación bilateral de palmas y plantas, con la presencia de placas gruesas e hiperqueratósicas con fisurización. Notifíquese la afectación también de superficie lateral y dorso de pie y mano.



2 Mejoría discreta a la revisión de los 3 meses.



3 Evolución muy satisfactoria y resolución casi completa de las lesiones a los 6 meses de iniciar el tratamiento con Apremilast 30 mg cada 12 horas.
Mínima descamación superficial en cara lateral de pie.

Bibliografía

1-Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: Current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(4):349–58. doi: 10.1007/s40257-016-0191-7.

2-Carrascosa JM, Belinchón I, Rivera R, Ara M, Bustinduy M, Herranz P. Estudio Delphi para el uso de apremilast en la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(2):115–34. doi: 10.1016/j.ad.2019.07.005.

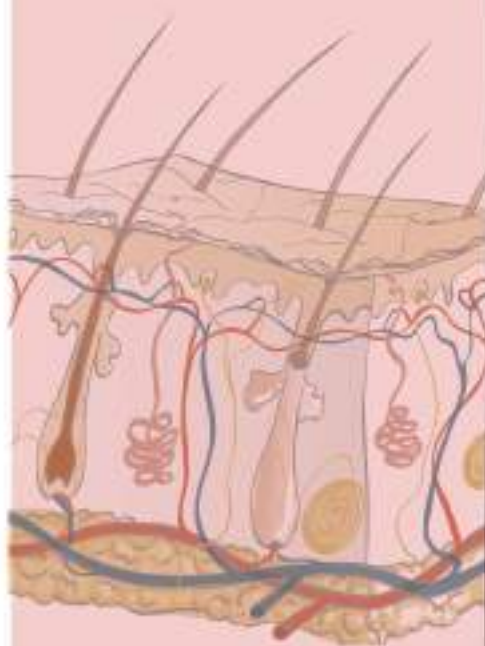
3-Bissonnette R, Haydey R, Rosoph LA, Lynde CW, Bukhalo M, Fowler JF, et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;32(3):403–10. doi: 10.1111/jdv.14647.

4-Keating GM. Apremilast: A review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017;77(4):459–72. doi: 10.1007/s40265-017-0709-1.

5-Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Gonçalves J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):310-317.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052.

6-Pincelli C, Schafer PH, French LE, Augustin M, Krueger JG. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2018 Aug 1;17(8):835-840. PMID: 30124722.

Psoriasis lineal resistente con respuesta a ustekinumab



→ Autores:

Ángela Ayén-Rodríguez
José María Llamas-Molina
Ana Gil-Villalba
María Dolores Pegolajar García
José Carlos Ruiz-Carrascosa

→ Palabras clave:

Psoriasis lineal
Ustekinumab

Aporte

La psoriasis lineal es una variante rara de psoriasis caracterizada por su distribución a lo largo de las líneas de Blaschko. Además, son lesiones con una particular cronicidad, mostrando mayor resistencia al tratamiento. La terapia con ustekinumab ha mostrado ser una alternativa eficaz a valorar.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria multifactorial con diversas manifestaciones clínicas, como la psoriasis en placas, en gotas, flexural o inversa, palmoplantar, eritrodérmica o folicular, que suele presentar una distribución simétrica. La afectación de una mitad del cuerpo se ha reportado en la literatura en pocas ocasiones, asociado a diversas condiciones como el estado postoperatorio de neurocirugía o una reacción de Koebner después de radioterapia.

A continuación, presentamos el caso de un paciente que debutó con una psoriasis lineal sobre nevus afectando sólo al lado derecho del tronco. Después de fracasar con los regímenes de tratamiento convencionales, el paciente recibió tratamiento con ustekinumab con resolución completa de las lesiones cutáneas.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria multifactorial con diversas manifestaciones clínicas, como la psoriasis en placas, en gotas, flexural o inversa, palmo-plantar, eritrodérmica o folicular

Caso clínico

Un varón de 19 años, sin antecedentes personales de interés, se presentó en nuestro servicio de dermatología con una historia de 3 años de evolución de lesiones cutáneas recurrentes sobre nevus unilateral que no mejoraban con tratamiento tópico con betametasona y calcipotriol. En la anamnesis por órganos y sistemas no se encontró ningún hallazgo significativo. El paciente negó dolor en las articulaciones y / o antecedentes de infecciones antes del desarrollo de las lesiones. Como antecedente familiar destaca una psoriasis leve de la madre. A la exploración se observó la existencia de pápulas y placas eritematosas y escamosas con bordes bien definidos, localizadas únicamente sobre nevus limitado a lado derecho del tronco. No había evidencia de afectación ungueal, palmoplantar o en cuero cabelludo.

Ante la sospecha clínica de psoriasis y la mala respuesta a tratamiento tópico se realizó un examen de laboratorio completo para plantear tratamiento sistémico. La analítica sanguínea de rutina, incluyendo hemograma completo, función hepática y función renal, perfil lipídico, y serologías de VHB, VHC y VIH, estaba dentro del rango de normalidad. El paciente inició tratamiento con metotrexato 10 mg semanales sin respuesta alguna y desarrollando nuevas lesiones

de psoriasis en placas en zona lumbosacra cruzando la línea media y en ambos miembros inferiores. Posteriormente se probó tratamiento con acitretino 30 mg al día, ciclosporina 200 mg al día, y dimetilfumarato hasta alcanzar dosis de 120 mg cada 8 horas sin alcanzar mejoría y abandonándolo por intolerancia digestiva. Se decidió entonces tratamiento con ustekinumab 45 mg trimestrales, con excelente respuesta mantenida hasta la actualidad.

Discusión

La psoriasis es una enfermedad multifactorial con diversos patrones clínicos. La psoriasis lineal o unilateral es una forma clínica muy rara de presentación cutánea, con pocos casos descritos en la literatura y por tanto una prevalencia infraestimada. La enfermedad se caracteriza por lesiones psoriásicas que se distribuyen a lo largo de las líneas de Blaschko, como una lesión lineal en las extremidades o limitadas a un dermatomo en el tronco, que pueden presentarse de forma aislada (psoriasis lineal de tipo aislado) o con placas no segmentarias de psoriasis vulgar como nuestro caso (psoriasis lineal superpuesta (1). Esta manifestación en particular suele presentarse relacionada con varias afecciones, como un estado poslesión del nervio, un fenómeno isomórfico de Koebner después de radioterapia, o desarrollo sobre un nevus epidérmico previo (2).

El principal diagnóstico diferencial es el nevo epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) (3),

ya que junto a su similitud clínica las características histológicas clásicas de la psoriasis de hiperqueratosis, paraqueratosis, ausencia de capas de células granulares, adelgazamiento suprapapilar y microabscesos de Munro, también pueden verse en el NEVIL. Datos que permiten su diferenciación es que en el NEVIL las lesiones suelen aparecer en los primeros meses de vida, de progresión lenta, son muy pruriginosas y son refractarias a la terapia antipsoriásica. Además a nivel inmunohistoquímico presenta un patrón de tinción focal de antiqueratina 16 y una distribución homogénea de antiqueratina 10, junto a la ausencia de la expresión de involucrina, que sí es detectable en la psoriasis. Mientras que las lesiones asintomáticas o levemente pruriginosas de aparición tardía pero rápida con posible afectación del cuero cabelludo y las uñas, y una respuesta favorable al tratamiento antipsoriásico indicarían psoriasis lineal (4).

Los factores genéticos y ambientales juegan un papel definido en la génesis de la psoriasis, y el trauma o la inflamación crónica parecen determinar la localización de lesiones en los codos, rodillas, superficie pretibial y en la palma y plantas (trauma) y en el cuero cabelludo, axilas y región ano-genital (maceración). Por otra parte la implicación de la respuesta autointinflamatoria en la patogenia de la psoriasis ha sido ampliamente investigada, con estudios recientes centrados en el microambiente inmunológico con el desarrollo de

fármacos biológicos dirigidos a citocinas proinflamatorias como IL-17A, TNF, IL-23 e IL-12 (5).

Los factores que conducen a la distribución unilateral no están claros, aunque podría explicarse por el concepto de mosaicismo genético (6). Happle propuso que la pérdida de heterocigosidad (LOH) en las células somáticas durante la embriogénesis temprana da como resultado la recombinación somática, es decir, la homocigosidad a uno de los genes que predisponen a la psoriasis. En este caso, una de las células hijas puede volverse homocigótica para un gen de psoriasis, convirtiéndose en células madre clonales que proliferan en un patrón lineal durante el desarrollo embrionario de la piel y que son más susceptibles a la psoriasis. La LOH también puede explicar la gravedad y la cronicidad de las lesiones psoriásicas lineales y su resistencia a los tratamientos antipsoriásicos disponibles, en contraste con la capacidad de respuesta de las lesiones en los sitios clásicos (7).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a las interleucinas 12 y 23, aprobado para su uso en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artropatía psoriásica y psoriasis cutánea. Weng y Tsai (8) lo usaron en un caso de psoriasis lineal después de que el paciente no respondiera a metotrexato, acitretina, análogos tópicos de vitamina D3 y esteroides, consiguiendo una buena respuesta al igual que en nuestro caso.

No existen pautas de consenso recientes para el tratamiento de la psoriasis lineal, y se necesitan estudios futuros para determinar el manejo más favorable de esta rara variante. A partir de los casos reportados en la li-

temperatura se sabe que las manifestaciones segmentarias de la psoriasis responden menos favorablemente a terapias sistémicas como el metotrexato, la acitretino y los biológicos como adalimumab o infliximab (9). Múltiples estudios también han demostrado que, aunque las lesiones psoriásicas pueden parecer similares, difieren sustancialmente en la activación de las vías inflamatorias y de citocinas y tales redes podrían contribuir a las diferentes respuestas al tratamiento observadas con agentes biológicos (10). Esta heterogeneidad en la respuesta destaca el papel potencial de los perfiles de expresión génica como posibles predictores de la respuesta a los tratamientos biológicos.

Figuras



- 1 Paciente antes de iniciar tratamiento con ustekinumab. Se observan placas eritematoescamosas distribuidas principalmente en hemitronco derecho

Bibliografia

1-Happle R. Linear psoriasis and ILVEN: is lumping or splitting appropriate? *Dermatology*. 2006;212(2):101–2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484813>

2-Goujon C, Pierini AM, Thivolet J. Does linear psoriasis exist? (author's transl). *Ann Dermatol Venereol*. 1981;108(8–9):643–50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7316393>

3-Miteva LG, Dourmishev AL, Schwartz RA. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *Cutis*. 2001 Nov;68(5):327–30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766117>

4-de Jong E, Rulo HF, van de Kerkhof PC. Inflammatory linear verrucous epidermal naevus (ILVEN) versus linear psoriasis. A clinical, histological and immunohistochemical study. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(4):343–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1718120>

5-Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Sep;140(3):645–53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28887948>

6-Happle R. Dohi Memorial Lecture. New aspects of cutaneous mosaicism. *J Dermatol*. 2002 Nov;29(11):681–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12484429>

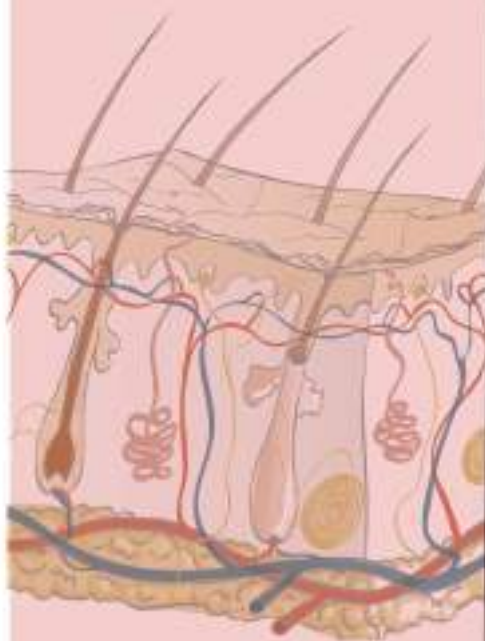
7-Seitz CS, Garbaraviciene J, Bröcker E-B, Hamm H. Superimposed linear psoriasis: differential therapeutic response of linear and nonlinear lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jul;34(5):e177–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19094135>

8-Weng H-J, Tsai T-F. Response of superimposed linear psoriasis to ustekinumab: A case report. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 83(3):392–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366906>

9-Colombo L, Marconi M, Mapelli ETM, Crespi E, Gualandri L, Menni S, et al. Superimposed linear psoriasis: low effectiveness of biologic therapy. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011 Aug;146(4):311–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785401>

10-Karczewski J, Poniedziałek B, Rzymiski P, Adamski Z. Factors affecting response to biologic treatment in psoriasis. *Dermatol Ther.* 27(6):323–30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25053228>

Psoriasis lineal de difícil tratamiento

→ **Autores:**

Ana Serrano Ordóñez
Alejandro Ruiz Negalón
María Trinidad Martín González
Leandro Martínez Pilar
Daniel Jesús Godoy Díaz

→ **Palabras clave:**

Psoriasis lineal
Blaschko
Terapia biológica

Aporte

Con este caso reportamos una presentación infrecuente de psoriasis, conocida como psoriasis lineal. Creemos que es conveniente tenerla en cuenta al efectuar el diagnóstico diferencial de las dermatosis con distribución baschkoide, así como la necesidad de establecer un tratamiento apropiado.



Introducción

La psoriasis lineal se considera una rara presentación clínica de la psoriasis, sin una prevalencia estimada, que se caracteriza por lesiones eritematosas y escamosas lineales a lo largo de las líneas de Blaschko. El aspecto clínico de las lesiones y la histopatología son similares a las de psoriasis en placas. En ocasiones, la psoriasis lineal aparece en superposición a la psoriasis clásica. La patogénesis de esta entidad es desconocida, aunque podría explicarse por el concepto de mosaicismo genético.

La psoriasis lineal se considera una rara presentación clínica de la psoriasis, sin una prevalencia estimada, que se caracteriza por lesiones eritematosas y escamosas lineales a lo largo de las líneas de Blaschko

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 50 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas. Entre sus antecedentes personales, destaca hábito tabáquico e hipercolesterolemia. Fue diagnosticada de psoriasis de 20 años de evolución, coincidiendo la aparición de la enfermedad con su primer embarazo. A la exploración física, se observan pápulas y placas eritematoescamosas lineales, predominantemente en las extremidades superior e inferior derechas y en la región lumbar. Las lesiones siguen las líneas de Blaschko en la mitad derecha del cuerpo, presentando una marcada delimitación en línea media. La paciente no refería otra clínica asociada, siendo las lesiones cutáneas asintomáticas.

Cuando acudió a nuestra consulta, la paciente había realizado distintos tratamientos tópicos y sistémicos, entre los cuales se encontraban acitretino 25 mg /día, puvaterapia, metotrexate 15 mg semanal y ciclosporina 200 mg /día, sin presentar mejoría clínica significativa con ninguno de ellos. Posteriormente, se inició tratamiento con etanercept según pauta habitual, con falta de respuesta primaria a tratamiento.

Dada la ausencia de respuesta a los tratamientos previos, se decidió iniciar tratamiento con ustekinumab 45 mg, con una mejoría significativa con reducción desde PASI inicial 10 hasta alcanzar PASI 1 en los primeros tres meses de tratamiento, persistiendo solo lesiones residuales en miembro superior derecho, así como hiperqueratosis y leve eritema en la pierna derecha. Tras pérdida de seguimiento, la paciente volvió a acudir a consulta con un rebrote de las lesiones, por lo que se reanudó tratamiento con ustekinumab, con lo que se logró alcanzar mejoría en las cifras de PASI. Tras dos años más en tratamiento con ustekinumab, la paciente acude a consulta presentando un nuevo brote de psoriasis, por lo que se decide suspender el tratamiento e iniciar secukinumab, sin presentar respuesta tras cuatro meses, con PASI 13.7. Finalmente, se comenzó tratamiento con guselkumab, lográndose al tercer mes una mejoría significativa de las lesiones y un control de la actividad de la enfermedad durante los cinco meses que lleva de tratamiento hasta el momento actual.

Discusión

La psoriasis lineal es un subtipo poco común, caracterizado por una distribución de las lesiones psoriásicas a lo largo de las líneas de Blaschko, existiendo en el momento actual escasas referencias bibliográficas en relación a esta entidad.

En la mayoría de los casos, las lesiones cutáneas son asintomáticas o se asocian a leve prurito (1, 2, 3). La edad de inicio varía según la bibliografía consultada, destacando una edad media al diagnóstico de 20 años en una serie de 30 casos (4).

Se distinguen dos grupos de psoriasis lineal en función de su presentación y progresión: aislada o asociada a psoriasis clásica (4).

El diagnóstico de la psoriasis lineal es en ocasiones un reto, siendo necesario un diagnóstico diferencial con otras dermatosis de distribución blaschkoide (1, 2, 3, 5). Debido a su parecido clínico e histológico, el principal diagnóstico diferencial sería el nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL). A diferencia de la psoriasis lineal, esta suele desarrollarse en la infancia, se asocia a prurito intenso y es refractaria al tratamiento habitual dirigido a la psoriasis (2, 3).

Habitualmente, los pacientes con psoriasis lineal presentan buena respuesta al tratamiento con fármacos tópicos. En cambio, los tratamientos sistémicos son menos efectivos en comparación con la psoriasis clásica (4).

Sin embargo, en nuestra paciente solo llegamos a observar una leve mejoría con los distintos tratamientos tópicos y sistémicos mencionados, incluyendo diversas terapias biológicas, poniéndose de manifiesto la dificultad de implantar un tratamiento efectivo. Se consiguió alcanzar un buen control de la enfermedad durante años con ustekinumab, reapareciendo finalmente las lesiones. A los cinco meses de tratamiento con guselkumab, presenta una respuesta satisfactoria.

En el momento actual, no existen guías de tratamiento específicas para la psoriasis lineal, aunque parece lógico seguir las referentes a la psoriasis clásica (4).



Figuras



- 1a** Placas eritematodescamativas con distribución lineal en la parte posterior de la pierna derecha, previo a realizar tratamiento para psoriasis.
- 1b** Placas hiperqueratósicas residuales, hipopigmentadas, tras tres meses de tratamiento con secukinumab.
- 1c** Placas hiperqueratósicas residuales, eritematosas, tras cinco meses de tratamiento con guselkumab.



- 2a** Placas eritematodescamativas con distribución lineal en el brazo derecho, previo a realizar tratamiento para psoriasis.
- 2b** Hiperqueratosis residual tras tres meses de tratamiento con secukinumab.
- 2c** Hiperqueratosis residual tras cinco meses de tratamiento con guselkumab.

Bibliografia

1-Lo Y, Liaw TY. Blaschkoid psoriasis: An unusual variant of psoriasis that needs to be diagnosed early and treated aggressively. Kaohsiung J Med Sci. 2020 Feb;36(2):145-146. doi: 10.1002/kjm2.12141. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31638325.

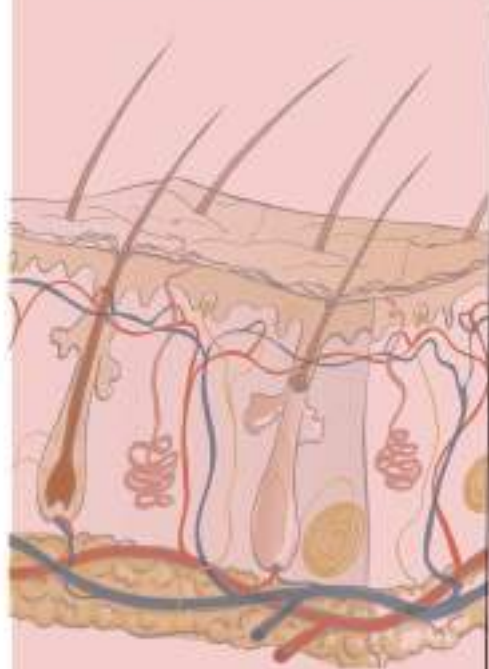
2-Li W, Man XY. Linear psoriasis. CMAJ. 2012 Apr 17;184(7):789. doi: 10.1503/cmaj.110866. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22311943; PMCID: PMC3328523.

3-Figueiras Dde A, Cauas RC, Takano DM, Ramos TB, Marinho AK, Bezerra MS. Linear psoriasis: case report on three year old child. An Bras Dermatol. 2015 May-Jun;90(3 Suppl 1):194-6. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153838. PMID: 26312714; PMCID: PMC4540548.

4-Say M, Boralévi F, Lenormand C, Bursztejn AC, Estève E, Phan A, Bourrat E, Lacour JP, Richard MA, Acher A, Jullien D, Beneton N, Descamps V, Bodemer C, Lagaude M, Chiaverini C, Mahé E. Clinical and Therapeutic Aspects of Linear Psoriasis: A Study of 30 Cases. Am J Clin Dermatol. 2018 Aug;19(4):609-615. doi: 10.1007/s40257-018-0354-9. PMID: 29594973.

5-Kim SJ, Kim YC. Linear Psoriasis along Blaschko's Lines. Ann Dermatol. 2017 Feb;29(1):106-107. doi: 10.5021/ad.2017.29.1.106. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28223759; PMCID: PMC5318507.

Psoriasis invertida: mejoría lenta con anti IL17



→ Autores:

Irma López Riquelme
Alberto Andújara Castañeda
José Antonio Llamas Carmona
Leandro Martínez Pitar
Daniel Jesús Godoy Díaz

→ Palabras clave:

Psoriasis invertida
Localizaciones difíciles
Anti IL17
Secukinumab

Aporte

Aportamos un caso de psoriasis con afectación de áreas difíciles de tratar con excelente resultado con secukinumab. Destacamos sobre todo la importancia de mantener el tratamiento con anti IL17 a largo plazo para alcanzar una mejoría clínica significativa en dichas localizaciones.



Introducción

El término “psoriasis en localizaciones difíciles” se usa para hacer referencia a la psoriasis localizada en cuero cabelludo, ungueal, palmoplantar e invertida. Estos pacientes a menudo presentan un importante impacto emocional, unido a la dificultad para controlar adecuadamente sus lesiones con tratamientos tópicos, debido a una insuficiente penetración de los principios activos y la escasa cosmeticidad de los vehículos empleados. Por lo tanto podemos considerar estas localizaciones como psoriasis grave, incluso a pesar de su extensión limitada.

El término “psoriasis en localizaciones difíciles” se usa para hacer referencia a la psoriasis localizada en cuero cabelludo, ungueal, palmoplantar e invertida

Caso clínico

Presentamos un caso de nuestra unidad de psoriasis con afectación de algunas de estas localizaciones difíciles comentadas previamente que recibió tratamiento con secukinumab, consiguiendo un excelente resultado.

Nuestro paciente es un varón 33 años de edad, obeso y fumador de un paquete al día desde los 16 años. Como antecedentes personales destacan enfermedad de Perthes intervenida a los 4 años y síndrome de apnea obstructiva del sueño en tratamiento con CPAP nocturna desde 2015.

Diagnosticado a los 17 años de psoriasis en placas e invertida con afectación ungueal y de cuero cabelludo. Destaca además entre sus antecedentes artritis psoriásica desde hace 4 años, actualmente estable sin tratamiento.

Previamente había realizado tratamiento tópico con espuma de calcipotriol/betametasona y pomada de tacrolimus sin mejoría.

En la exploración física se objetivan placas hiperqueratósicas y ligeramente infiltradas a nivel de codos y rodillas, así como en región lumbar y preesternal. Destaca la importante afectación a nivel de ambos pliegues inguinales y escroto, donde presenta una placa más extensa y eritematosa (Figura 1). El PASI en el momento de la primera visita era de 18.6 y el BSA de 14.5%.

Dado que nuestro paciente no había realizado previamente ningún tratamiento sistémico, se incluye en un ensayo clínico con secukinumab que permitía la inclusión de pacientes naïve. Se inicia tratamiento con secukinumab según ficha técnica: 300mg (dos inyecciones subcutáneas de 150 mg) en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y, luego 300 mg mensualmente de mantenimiento. El paciente refiere disminución del prurito desde las primeras semanas, objetivando mejoría clínica desde la cuarta semana de tratamiento. Alcanza un PASI 90 a las 8 semanas (Figura 2), con desaparición de casi todas las placas en cuerpo y cuero cabelludo, a excepción del área genital e inguinal. Durante el seguimiento continúa con una mejoría lentamente progresiva hasta la resolución completa de las lesiones a las 32 semanas desde el inicio del tratamiento (Figura 3).

Discusión

Las psoriasis que afecta a localizaciones difíciles como cuero cabelludo, ungueal, palmoplantar e invertida supone un reto terapéutico debido a la escasa eficacia de los tratamientos tópicos, por la insuficiente penetración de los principios activos y la escasa cosmeticidad de los vehículos empleados (1,2). En el caso de la psoriasis invertida, se añade la dificultad de elegir un tratamiento adecuado debido a las características especiales de la piel de los pliegues, entre ellas el mayor riesgo de atrofia cutánea con el uso prolongado de corticoides y la maceración secundaria a la oclusión.

Se han empleado una gran variedad de tratamientos sistémicos con resultados variables. Entre los tratamientos propuestos para estas localizaciones difíciles en los estudios realizados se incluyen adalimumab (3,4), apremilast para uñas y cuero cabelludo (5) e infliximab para psoriasis palmoplantar (6). También se han reportado casos aislados de psoriasis palmoplantar con buena respuesta al tratamiento con etanercept (7).

En los últimos años se han realizado más estudios empleando terapias biológicas anti IL17 para estas localizaciones, destacando especialmente secukinumab e ixekizumab, que han demostrado gran eficacia en psoriasis que afecta a cuero cabelludo y ungueal y mejoría lentamente progresiva en psoriasis invertida y palmo-plantar (8,9).

En las series de casos publicadas hasta ahora, secukinumab ha mostrado eficacia con un buen perfil de seguridad en pacientes obesos, no precisando ajuste de dosis. También se ha mostrado seguro en cuanto al riesgo de toxicidad en órganos diana, esclerosis múltiple, reactivación de tuberculosis latente o hepatitis B o cáncer de piel no melanoma (10).

Sin embargo, hay pocos ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la terapia sistémica, ya sea clásica o biológica, en estas localizaciones. En general, se trata de subanálisis de ensayos que incluyen pacientes con artritis psoriásica en los que se valora concomitantemente la afectación de las uñas, el cuero cabelludo o las palmas y las plantas (1), o bien

reportes de series de casos o casos aislados.

Por otra parte, tampoco existen apenas estudios que comparen los diferentes tratamientos biológicos comentados para estas localizaciones. En esta situación, el tratamiento debe individualizarse en función de las características del paciente (9).

En conclusión, este caso reafirma la eficacia de los inhibidores de la interleukina 17 para el tratamiento de la psoriasis en placas que afecta a áreas difíciles de tratar, incluyendo la psoriasis invertida. Destacamos la importancia de mantener el tratamiento a largo plazo para alcanzar una mejoría clínica significativa en dichas localizaciones. Sin embargo, serían convenientes ensayos clínicos controlados que evalúen el perfil de eficacia y seguridad de dichas terapias biológicas para estas áreas difíciles de tratar, así como estudios que en los que se compare la eficacia de cada fármaco en cuanto a la mejoría clínica y en la calidad de vida de estos pacientes.

Figuras



1 Placa extensa eritematosa que afecta a ambos pliegues inguinales y escroto (semana 0).



2 Tras 8 semanas desde el inicio de tratamiento con Secukinumab, alcanza un PASI 90 con mejoría clínica significativa, observándose menor eritema e infiltración.



- 3** Se observa una mejoría lentamente progresiva hasta la resolución completa de las lesiones a las 32 semanas del inicio del tratamiento.

Bibliografía

1-Sánchez-Regaña M, Aldunce Soto M, Belinchón Romero I, Ribera Pibernat M, Lafuente-Urrez R, Carrascosa Carrillo J et al. Directrices del grupo español de psoriasis (GEP) basadas en la evidencia para el uso de medicamentos biológicos en pacientes con psoriasis en localizaciones de difícil tratamiento (uñas, cuero cabelludo, palmas y plantas). *Actas Dermosifiliográficas*. 2014;105(10):923-934.

2-Sarma N. Evidence and suggested therapeutic approach in psoriasis of difficult-to-treat areas: Palmoplantar psoriasis, nail psoriasis, scalp psoriasis, and intertriginous psoriasis. *Indian J. Dermatology*. 2017;62(2):113.

3-Lanna C, Galluzzi C, Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L, Campione E. Psoriasis in difficult to treat areas: treatment role in improving health-related quality of life and perception of the disease stigma. *J. Dermatological Treat*. 2020;1-4.

4-Lanna C, Zangrilli A, Bavetta M, Campione E, Bianchi L. Efficacy and safety of adalimumab in difficult to treat psoriasis. *Dermatol Ther*. 2020;33(3).

5-Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day R, Chen R et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):134-142.

6-Brunasso A, Puntoni M, Delfino C, Massone C. Different response rates between palmoplantar involvement and diffuse plaque psoriasis in patients treated with infliximab. *Eur J Dermatol*. 2012;22(1):133-135.

7-Weinberg J. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(3):P143.

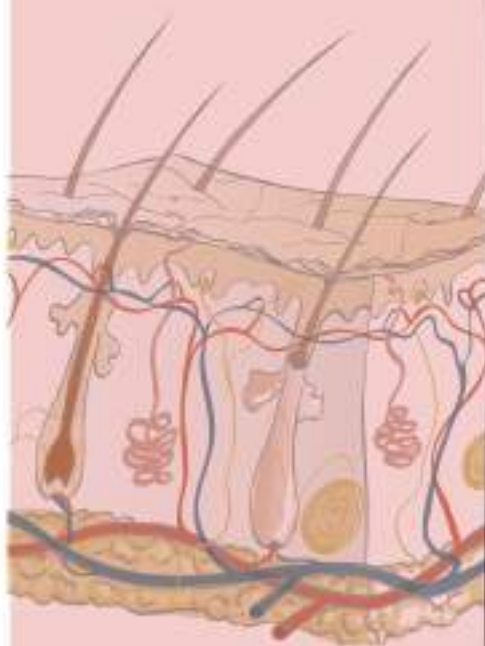
8-Spuls P, Hooft L. Brodalumab and ixekizumab, anti-interleukin-17-receptor antibodies for psoriasis: a critical appraisal. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):710-713.

9-Camela E, Ocampo Garza S, Cinelli E, Villani A, Fabbrocini G, Megna M. Therapeutic update of biologics and small molecules for scalp psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther*. 2021;34(2).

10-Lasagni C, Bigi L, Conti A, Pellacani G. Successful therapy of plaque-type psoriasis with secukinumab in patients with multiple comorbidities treated with previous biologic therapies. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(sup2):5-8.



Psoriasis atípica querato-eritrodermica



→ Autores:

Alberto Andamayo Castañeda
José Antonio Llamas Carrón
Irene López Riquelme
Leandro Martínez Pilar
Daniel Jesús Gótz Díaz

→ Palabras clave:

Psoriasis;
Eritrodermia
Queratodermia
CARD14
CARD8

Aporte

El empeoramiento clínico de una paciente afecta por psoriasis a pesar de diferentes tratamientos sistémicos, reacciones paradójicas, que incluyen eritrodermia y sobreinfecciones, requiriendo múltiples ingresos, y la mejoría tras ustekinumab nos ha dado la pista de una probable entidad CAIKDs por mutación del gen CARD14.



Introducción

Se describe un caso clínico de una paciente de 61 años de edad diagnosticada de psoriasis palmoplantar y artritis psoriásica que tras la suspensión brusca del tratamiento desarrolla un cuadro clínico atípico para una psoriasis vulgar, consistente en brotes de queratodermia palmoplantar y eritrodermia que recuerda a los pacientes en edad pediátrica con una mutación en el gen CARD14.

El empeoramiento clínico de una paciente afecta por psoriasis a pesar de diferentes tratamientos sistémicos, reacciones paradójicas, que incluyen eritrodermia y sobreinfecciones

Caso clínico

Mujer de 61 años de edad diagnosticada de psoriasis palmoplantar y artritis psoriásica desde los 54 años. Presentaba como antecedentes médicos de interés dislipemia, hipertensión arterial y depresión. Inicialmente en 2015 estaba realizando tratamiento tópico con tacrolimus 0.1% de lunes a viernes y betametasona los fines de semana sobre las placas eritematodescamativas junto a metotrexato 20 mg/semanal y ácido fólico 10 mg/semanal con aparente buen control tanto a nivel cutáneo como articular. Tras la suspensión brusca del tratamiento con metotrexato por parte de la propia paciente desarrolló un cuadro consistente en queratodermia plantar y lesiones eritematodescamativas en zonas fotoexpuestas, principalmente mejillas, escote, hombros y antebrazos (Figura 1).

Se realizó una biopsia con diagnóstico compatible de dermatitis atópica y una analítica que reveló hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia con estudio de autoinmunidad negativo. El brote cedió con prednisona 20 mg/14 días con descenso a 10 mg/14 días y suspensión posterior. En Julio de 2018 se detectó en analítica de control hipertransaminasemia por lo que se suspendió metotrexato. En octubre de ese mismo año se administró adalimumab con una dosis de inicio de 80 mg seguido de 40 mg en semanas alternas. Desarrollando al mes posterior un brote de placas eritematocostrosas en zonas fotoexpuestas. Se realizó biopsia que demostró leve inflamatorio crónico perivascular dérmico superficial con eosinófilos y mucina intersticial, espongirosis e hiperqueratosis con diagnóstico de probable reacción paradójica psoriasiforme a adalimumab se suspendió la terapia con este biológico. En abril de 2019 comenzó tratamiento

con ixekizumab 80 mg/mes e hidroxicloroquina 200 mg/día con aparición de un brote de psoriasis pustulosa generalizada extensa que evolucionó a eritrodermia (Figura 2A), requiriendo ingreso y tratamiento intrahospitalario con ciclosporina 100mg/12h con resolución del cuadro. Requirió ingreso en noviembre de 2019 por nuevo episodio de lesiones extensas en tronco y extremidades con sobreinfección de las placas a nivel plantar por pseudomonas aeruginosa con buena respuesta a linezolid 600 mg/12 horas, aztreonam 1 g/12 horas y fomentos de permanganato potásico cada 12 horas. Se decide comenzar tratamiento con apremilast a dosis de ficha técnica, pero se suspendió en enero de 2020 debido a ingreso por celulitis secundaria a sobreinfección del pie derecho con buena respuesta a aztreonam 1 g/12 horas, fomentos de permanganato cada 12 horas y colistina tópica cada 12 horas. Tras el ingreso presentó un brote de queratodermia muy marcada a nivel plantar (Figura 2B).

En febrero de 2020 se administra ustekinumab 45 mg, no pudo completar la inducción al mes y se administró una segunda dosis de ustekinumab 45 mg en mayo de 2020 con mejoría clínica. Debido a la tórpida evolución que había desarrollado hasta la fecha y la mejoría evidente tras ustekinumab solicitamos el estudio genético para déficit de CARD14 que aún está pendiente. Se decidió subir a una dosis de ustekinumab 90 mg en septiembre de 2020, con un nuevo ciclo en diciembre de 2020.

Por el momento la afectación es exclusivamente palmoplantar de características leves sin requerir un nuevo ingreso (Figura 3).

Discusión

La proteína con dominio de reclutamiento de las caspasas número 14 (CARD14) está codificada por el gen CARD14. Las mutaciones sobre este gen con ganancia de función están asociadas a la aparición de psoriasis y artritis psoriásica (1,2). Recientemente se ha descrito una nueva entidad relacionada denominada enfermedades autoinflamatorias de la queratinización relacionadas con CARD-14 (CAIKDs) (1).

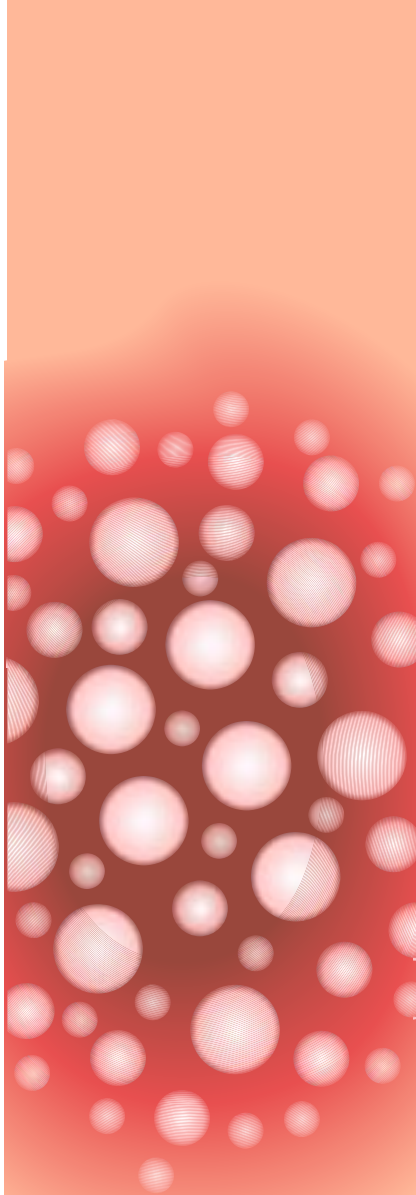
En pacientes afectos por CAIKDs se ha descrito como forma de presentación la psoriasis en placas, psoriasis palmoplantar (pustulosa y/o queratodérmica) con onicodistrofia y fisuras, psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis eritrodérmica difusa (1,2,3,4).

La diferente expresividad clínica de estos pacientes que presentan la mutación en CARD14 puede ser desencadenada por diferentes factores (3,4). Así pues, se ha descrito desencadenada a fármacos sistémicos como la terbinafina (4).

El tratamiento de los pacientes afectos por CAIKDs incluye el arsenal terapéutico utilizado para la psoriasis moderada-severa, desde inmunosupresores clásicos como el metotrexato o ciclosporina hasta tratamientos biológicos como etanercept, infliximab y adalimumab con pobre resultado. En este sentido ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1k cuya diana es la subunidad común p40 de la IL-12 y IL23, mediadores clave bien definidos de la psoriasis que pueden estimular a dos tipos de linfocitos Th CD4+, los Th17 y Th22, células que desempeñan un papel importante en la inflamación tisular (1). Ustekinumab

representa la mejor opción terapéutica en este tipo de pacientes (1,3). La frecuencia de administración de ustekinumab en pacientes afectados por CAIKDs puede ser mayor comparada respecto a pacientes con psoriasis no relacionada con esta entidad (1).

Como conclusión, ante una psoriasis atípica caracterizada por afectación palmoplantar grave a modo de placas gruesas o queratodermia y afectación generalizada incluyendo la eritrodermia podemos pensar en un probable paciente afecto por CAIKs. Especialmente si los brotes aparecen tras la administración de fármacos y/o tras diferentes episodios de sobreinfección de las lesiones dérmicas que pueden actuar como desencadenantes. Por último, a favor de esta teoría tenemos la pobre respuesta a tratamientos habituales para la psoriasis y una respuesta excelente a ustekinumab como mejor opción terapéutica. No obstante, si se confirma la mutación en CARD14, la intención es aumentar la frecuencia de administración de ustekinumab.



Figuras



- 1** Se aprecian placas eritematosas en zonas fotoexpuestas (cara, cuello, escote, hombros y parte externa de los antebrazos hasta la muñeca) y placas de color amarillento que constituyen una franca queratodermia a nivel plantar. Las palmas presentan descamación y fisura.



2a Eritrodermia en fase exfoliativa con afectación palmoplantar

2b Queratodermia plantar marcada.



- 3** Tras dos ciclos de ustekinumab 90 mg cada tres meses se aprecia franca mejoría de las placas amarillentas que constituyen la queratodermia plantar (afectación de 1/5 plantar) y ligera descamación a nivel palmar. Presenta mínimas lesiones papuloescamosas en cara externa de brazos y en abdomen.

Bibliografía

1-Signa S, Campione E, Rusmini M, Chiesa S, Grossi A, Omenetti A et al. Whole exome sequencing approach to childhood onset familial erythrodermic psoriasis unravels a novel mutation of CARD14 requiring unusual high doses of ustekinumab. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):38

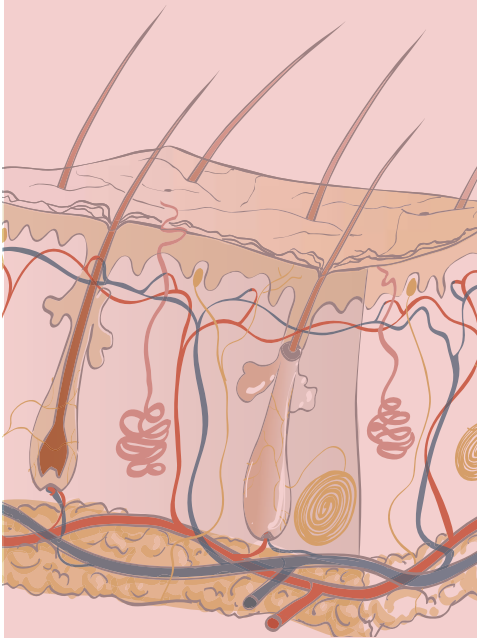
2-Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* 2014;74(3):187-192.

3-Chiramel M, Sathishkumar D, Edison E, George R. Two cases of CARD14 associated papulosquamous eruption from India. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(4):692-694.

4-Sakai H, Nomura W, Fukushima H, Sugiura K, Iizuka H. Terbinafine-induced generalized pustular psoriasis in a patient carrying CARD14 mutation. *Journal of Dermatology.* 2018;46(3):e110-e112.

Psoriasis como enfermedad sistémica y sus comorbilidades

Psoriasis y Lupus coexistentes: un reto terapéutico



→ **Autores:**

Juan Ortiz Álvarez¹

Juan Carlos Hernández Rodríguez¹

Julián Conejo-Mir Sánchez^{1,2}

Lourdes Rodríguez Fernández-Freire¹

→ **Palabras clave:**

Psoriasis articular

Lupus eritematoso sistémico

Ustekinumab

Antiinterleukinas

1 Unidad de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital
Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

2 Unidad de Dermatología, Departamento de Medicina,
Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Aporte

La coexistencia de psoriasis y lupus eritematoso es un fenómeno poco frecuente. El tratamiento de estos pacientes puede ser complicado, por las características de ambos procesos. Nuestro caso es un ejemplo de tratamiento exitoso con fármacos antiinterleukinas.



Introducción

La asociación de psoriasis (Ps) y lupus eritematoso (LE), es un fenómeno raro, con una prevalencia poblacional máxima estimada del 0.6% (1). Ambas son enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas, aunque con una patogenia ligeramente diferente, primando en la Ps una respuesta dependiente de citokinas, mientras que en el LE se produce una activación de linfocitos B con producción de autoanticuerpos (2).

Esta situación puede suponer un reto terapéutico, ya que algunos tratamientos eficaces para la Ps pueden no ser eficaces o, incluso, empeorar el LE y viceversa. Por ejemplo, los antipalúdicos o los corticoides sistémicos – en particular la bajada de dosis o su suspensión – pueden empeorar la Ps. En el caso del LE; la fototerapia no debe utilizarse dado el riesgo de fotosensibilidad y existe cierta controversia sobre el uso de agentes anti TNF- (2). Además, no existe gran cantidad de literatura de calidad sobre este fenómeno.

Presentamos a continuación un caso de coexistencia de LE y Ps, con especial afectación articular, que fue tratado exitosamente con terapia biológica anti IL-17.

La asociación de psoriasis (Ps) y lupus eritematoso (LE), es un fenómeno raro, con una prevalencia poblacional máxima estimada del 0.6%

Caso clínico

Acude a nuestra consulta una paciente mujer de 49 años para valoración de tratamiento sistémico. Entre sus antecedentes destacaba un lupus eritematoso sistémico diagnosticado a los 30 años, por el que recibía tratamiento con prednisona a dosis bajas. No constaban en su historial alergias a medicamentos, hábitos tóxicos ni factores de riesgo cardiovascular. A lo largo de la evolución de su enfermedad, había presentado lesiones submamarias y en tronco que fueron catalogadas de psoriasis, para las cuales se pautaron corticoides tópicos en combinación con análogos de vitamina D. Dado el escaso control, se propusieron metotrexato oral y apremilast, que tuvieron que ser suspendidos por pérdida de eficacia y sensación vertiginosa respectivamente. En ningún momento, en toda la evolución del proceso se iniciaron otras terapias inmunosupresoras o biológicas antes de ser derivada a nuestras consultas.

A la exploración física, la paciente presentaba múltiples placas extensas y gruesas eritemato-descamativas generalizadas, con especial apatencia por región dorsolumbar, glúteos y brazos (Figura 1a). La afecta-

ción cutánea suponía un BSA del 26% con un PASI de 20. Se pasaron escalas de calidad de vida con unos resultados de EVA-prurito de 10 y un DLQI de 28. Al examen articular destacaba una importante dactilitis de todos los dedos de la mano, junto con deformidades en flexión y desviación cubital de los mismos y alteraciones ungueales de tipo punteado y onicólisis distal (Figura 2a). Según manifestaba la paciente, el dolor articular y la inflamación le impedía la correcta aplicación de los tratamientos tópicos. En imágenes de radiografía simple se evidenciaban datos de artritis erosiva en articulaciones interfalángicas distales. Dada la extensa afectación cutánea y articular, se propuso para inicio de terapia biológica, con screening negativo para procesos infecciosos activos (serología, Mantoux, radiografía de tórax). Se comenzó con ustekinumab a dosis de 45 mg subcutáneos trimestrales junto con betametasona en combinación con análogos de vitamina D tópicos con buena evolución en los primeros meses, pero requiriendo aumento de dosis a 90 mg subcutáneos cada 12 semanas por nuevo brote de lesiones con BSA 10 y PASI 10.

Dado el fallo secundario a ustekinumab, se planteó el cambio a secukinumab 300 mg según pauta estándar cada 4 semanas. Con el cambio de medicación, la paciente alcanzó en tres meses un aclaramiento total de las lesiones con BSA 0 y PASI 0 (Figura 1b). En cuanto al dolor articular, refería notable mejoría del dolor (EVA-dolor 0) con apreciable disminución de la inflamación, que permitía mayor funcionalidad (Figura 2b). Por lo que respecta al lupus, se mantuvo estable, sin nuevos brotes o exacerbaciones de la enfermedad.

Discusión

La asociación de LE y Ps puede suponer un reto también diagnóstico, sobre todo a la hora de diferenciar la afectación articular. En nuestro caso, nos encontrábamos con un caso en el que lo más llamativo era la importante afectación articular motivada por la psoriasis. Aunque en sus inicios, se clasificaba este aspecto de la enfermedad como relativamente benigno, recientemente se ha reconocido la limitación funcional que puede suponer (3). En ocasiones, puede ser difícil diferenciar entre la afectación articular lúpica y psoriásica. Algunos datos como la presencia de dactilitis, la afectación inter-falángica distal en ausencia de afectación metacarpiana, la presencia de erosiones radiográficas o los cambios ungueales, nos indican afectación por Ps, datos todos ellos presentes en nuestra paciente (4).

Por lo que respecta a la terapéutica, no solo se trata de patologías en las que algunos tratamientos que son beneficiosos para una entidad pueden suponer un perjuicio para la otra, sino que también

se trata de pacientes más complejos. Estudios recientes demuestran que estos pacientes, por ejemplo, tienen un mayor riesgo de hospitalización en caso de descompensación, lo cual hace que mantener controladas ambas enfermedades sea un punto crucial (5).

Si bien el rol del eje de la IL-23/IL-17 es bien conocido en la Ps, solo recientemente se ha postulado su participación en LE. Estudios recientes no solo demuestran aumento de concentraciones de dicha citokina en suero sino también alivio de las alteraciones histológicas propias de la enfermedad al bloquear dicha proteína en modelos animales, en particular en caso de nefritis (6). Así mismo, recientemente, se han reportado casos de pacientes con Ps y LE tratados satisfactoriamente con secukinumab, con estabilización de ambas enfermedades, por lo que se plantea que la terapia biológica frente a IL-17, debería añadirse al reducido arsenal terapéutico de la terapia dirigida frente al LE (7,8).

En conclusión, la coexistencia de Ps y LES puede suponer un reto diagnóstico y terapéutico. Proponemos el uso de secukinumab como una alternativa eficaz y segura para el manejo de pacientes con enfermedad de difícil control.

Figuras



- 1** Aspecto clínico de las lesiones cutáneas de manos y de la afectación articular antes (a) y después del inicio de la terapia biológica (b).



2 Aspecto clínico de las lesiones cutáneas de tronco antes (a) y después del inicio de la terapia biológica (b).

Bibliografia

1-Gunawan H, Awalia A, Soeroso J. The Coexistence of Systemic Lupus Erythematosus and Psoriasis: Is It Possible? Acta Med Indones. 2018;50(2):144–50.

2-Varada S, Gottlieb AB, Merola JF, Saraiya AR, Tintle SJ. Treatment of coexistent psoriasis and lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):253–60.

3-Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Northfield Il). 2017;17(1):65–70.

4-Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015;36(4):685–702.

5-Ojemolon PE, Unadike CE, Uwumiro F. Psoriasis Is Associated With an Increased Risk of Hospitalization for Systemic Lupus Erythematosus: Analysis of the National Inpatient Sample Database. Cureus. 2020;12(11).

6-Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. Clin Immunol. 2014;154(1):1–12.

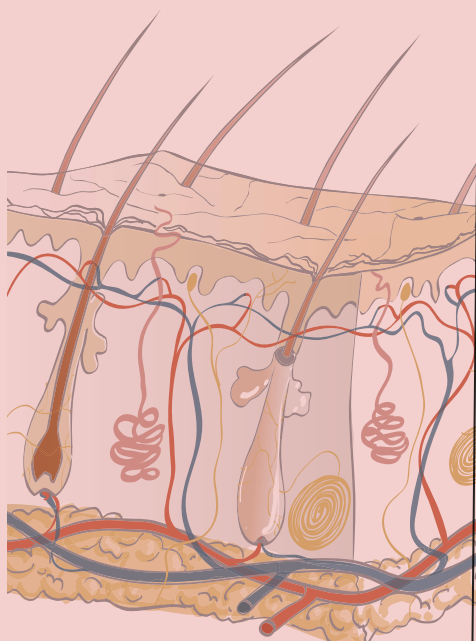
7-Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, Takafuji M, Kiyohara E, Murase C, et al. Generalized pustular psoriasis associated with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab. J Dermatol. 2021;48(1):e43–4.

8-Satoh Y, Nakano K, Yoshinari H, Nakayamada S, Iwata S, Kubo S, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab. Lupus. 2018;27(7):1202–6.

02

Psoriasis como
enfermedad sistémica y
sus comorbilidades

Psoriasis y Vitíligo. ¿Dos entidades relacionadas?



→ **Autores:**

Damián Moreno Mesa
Delia Díaz Ceca
Miguel Juan Cencerrado
Pedro J Gómez Arias
Beatriz Baleato Gómez

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Vitíligo
Anti-TNF α

Aporte

El objetivo de este proyecto consiste en discutir la posible asociación entre psoriasis y vitíligo a propósito de un caso que presentamos.



Introducción

La psoriasis y el vitíligo son enfermedades autoinmunes que poseen mecanismos fisiopatogénicos comunes. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de psoriasis de larga evolución que, durante el transcurso de varias revisiones en nuestra consulta monográfica, desarrolló lesiones de vitíligo.

La psoriasis y el vitíligo son enfermedades autoinmunes.

Caso clínico

Paciente diagnosticado de psoriasis desde los 18 años, que acudió a consulta por empeoramiento en 2013. Presentaba placas de mediano tamaño poco inflamatorias pero muy extensas que afectaban un 50% del BSA y tenía un PASI 20,6. Se propuso tratamiento con ciclosporina A, lográndose un adecuado control clínico. En siguientes revisiones hubo que retirar el fármaco por toxicidad renal.

Al persistir un BSA>40% con tratamiento tópico, se inició metotrexato a dosis de ficha técnica, que no fue eficaz y produjo toxicidad hepática (aumento de transaminasas).

En este momento se decidió utilizar tratamiento anti-TNF. En Octubre de 2014 inició tratamiento con etanercept con control óptimo de lesiones (BSA<5%) y sin presentar eventos adversos significativos.



Tras más de un año en tratamiento acude a consulta con lesiones acrómicas que se asentaban en las zonas donde previamente se encontraban lesiones de psoriasis. Se llegó entonces al diagnóstico clínico de vitíligo. Tras este hallazgo se mantuvo el tratamiento sistémico y se realizó tratamiento tópico asociado, encontrándose actualmente controlado y estable de ambas patologías, aunque con respuesta parcial del vitíligo.

Discusión

La psoriasis y el vitíligo son dos dermatosis frecuentes en la práctica clínica dermatológica.

El vitíligo es una enfermedad adquirida hipopigmentante de causa inmune, que produce máculas acrómicas por destrucción de melanocitos mediada por linfocitos T en las áreas afectas. Existen tanto factores genéticos como ambientales que lo causan.

En cuanto a los factores genéticos, se han hallado puntos en común en los genes del HLA que comparten ambas entidades, analizando los loci del CMH, demostrándose que en la fisiopatología de la psoriasis participan múltiples vías genéticas relacionadas con la respuesta inmune, la inflamación y autoinmunidad, pudiendo ser esta una de las causas por las que existe asociación entre ambas patologías (1).

Además, existen otras vías que implican mecanismos celulares complejos, como las vías Th1 y Th17 que también han sido descritas en el proceso de formación de ambas enfermedades (2). Otras como el IFN-, también se han reportado como causantes en un mismo paciente tanto de psoriasis como de vitíligo, en concreto,

cuando se empleaba para el tratamiento de hepatitis virales (3).

La asociación entre ambas enfermedades fue estudiada en un metaanálisis (4) que encontró que los pacientes con psoriasis presentan un riesgo 2.29 veces mayor de desarrollar vitíligo. A su vez los pacientes con vitíligo presentaban hasta un riesgo 3.43 veces mayor que la población general de desarrollar psoriasis durante el curso de su enfermedad.

También existen algunas terapias empleadas en psoriasis que pueden desencadenar vitíligo, como por ejemplo sucede con los anti-TNF (5).

Por último, resulta interesante aclarar que existen algunas terapias como los inhibidores de la JAK-Kinasa, que ya se están ensayando para el tratamiento de ambas patologías, donde estos fármacos por vía tópica parecen tener especial efectividad (6).

Nuestro paciente presentaba una psoriasis de más de 10 años de evolución, habiendo realizando tratamiento con múltiples fármacos con un control deficiente de la enfermedad hasta que inició tratamiento con etanercept (anti-TNF). Durante aproximadamente un año se mantuvo controlado de la enfermedad, hasta que en una revisión presentó placas acrómicas compatibles con vitíligo, que se asentaban en el lugar de las placas de psoriasis. Parece que existe mayor riesgo de desarrollar vitíligo en pacientes con tratamientos anti-TNF en pacientes jóvenes (<40 años); además etanercept parece ser el fármaco de esta familia que mayor riesgo tiene de producirlo (5).

El paciente fue tratado con corticoterapia tópica para el control del vitíligo. Como se ha analizado existe posibilidad de que la aparición del vitíligo pueda deberse en este paciente tanto al propio proceso fisiopatológico de ambas enfermedades, aunque no puede descartarse el papel del anti-TNF en este caso.

Figuras



1



2



Bibliografía

1-Zhernakova A, Van Diemen CC, Wijmenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases. *Nat Rev Genet.* 2009;10(1):43–55.

2-Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263–71.

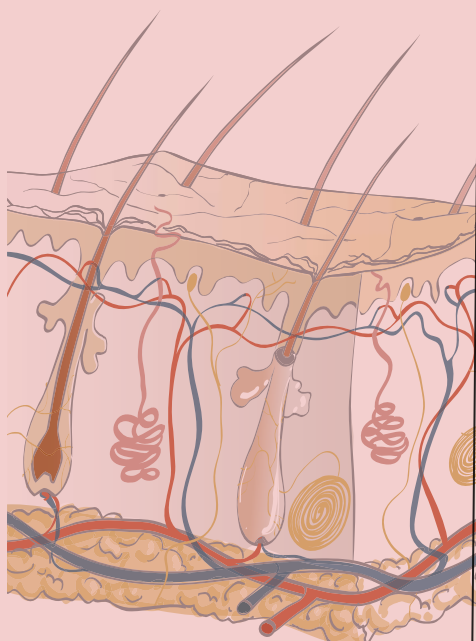
3-Seçkin D, Durusoy Ç, Şahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(5):577–9.

4-Zhu KJ, Lv YM, Yin XY, Wang ZX, Sun LD, He SM et al Psoriasis regression analysis of MHC loci identifies shared genetic variants with vitiligo. *PLoS One* 2011; 6:e23089.

5-Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ, Kim GM, Park CJ, Park HJ. Increased Risk of Vitiligo Following Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A 10-Year Population-Based Cohort Study. *J Invest Dermatol.* 2018 Apr;138(4):768-774. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.012. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175284.

6-Cinats A, Heck E, Robertson L. Janus Kinase Inhibitors: A Review of Their Emerging Applications in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018 May;23(3):5-9. PMID: 29772037.

La gran simuladora



→ **Autores:**

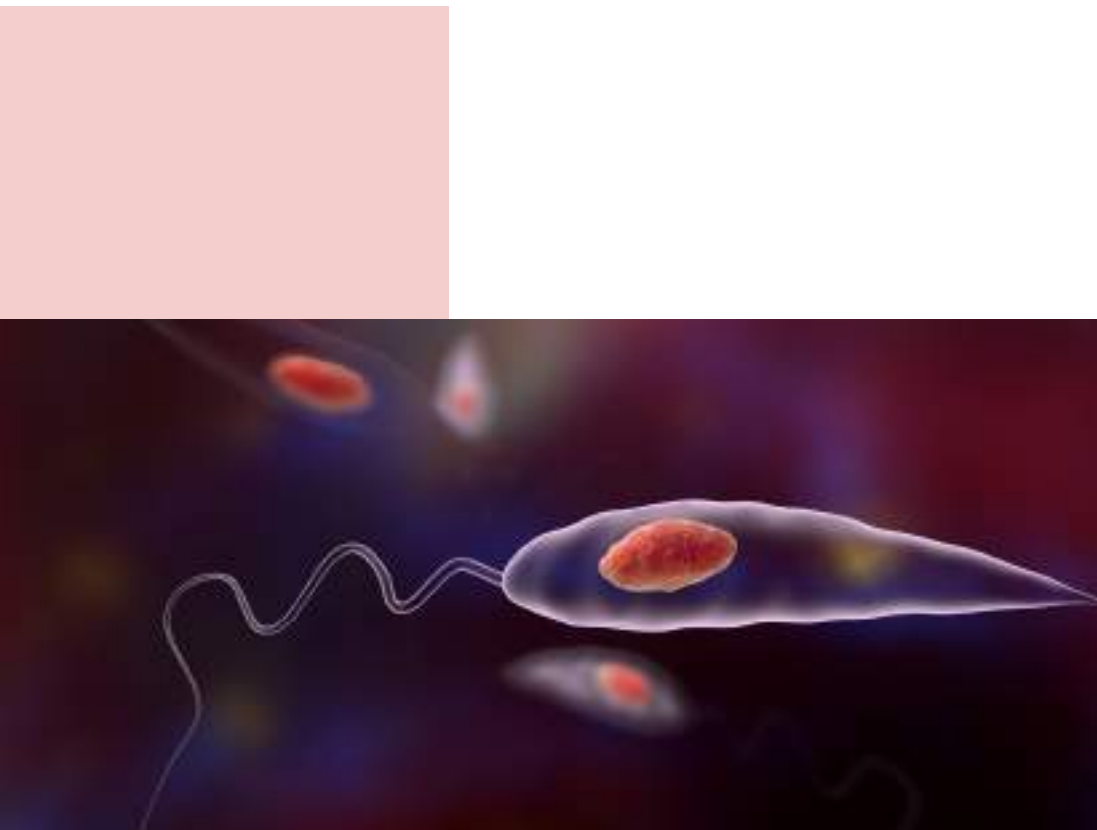
María Dañino García 1
Sandra Cases Mérida 1
Rubén Martínez Castillo 2
Christiaan Quickenborne Ruiz 1
Juan Márquez Enríquez 1

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Leishmania
AntiTNF
Antimoniato de meglumina

Aporte

Se presenta el caso de un paciente con psoriasis en tratamiento tópico, que desarrolla un cuadro de leishmaniasis cutánea, no habiéndose descrito ningún caso en pacientes con psoriasis no tratados con terapia inmunosupresora o biológica.



Introducción

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades originadas por protozoos del género *Leishmania*, que parasitan las células del sistema reticuloendotelial. Los parásitos son transmitidos por la picadura de las hembras *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, siendo el reservorio habitual mamíferos salvajes o domésticos. En España, se considera una zoonosis endémica, y la especie más frecuentemente identificada es la *Leishmania infantum*. Pueden dar lugar a formas viscerales (kala-azar), mucocutáneas y cutáneas dependiendo de la especie y de la respuesta inmune del huésped. Además de la forma endémica, hay casos asociados a la coinfección con el VIH, casos relacionados con otras situaciones de inmunodepresión como el uso de fármacos anti TNF así como brotes epidémicos.

La psoriasis es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica, que afecta al 2-3% de la población mundial y se caracteriza por una hiperproliferación de queratinocitos. La patogenia es compleja, e intervienen la susceptibilidad genética, factores desencadenantes ambientales y una respuesta excesiva del siste-

*Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades originadas por protozoos del género *Leishmania*, que parasitan las células del sistema reticuloendotelial*

ma innato, dando lugar a la inflamación con la posterior participación de la respuesta inmune adaptativa, que se encarga de la producción de citoquinas Th1, quimiocinas y factores de crecimiento, generando la hiperplasia epidérmica. En cuanto al tratamiento pueden emplearse corticoides e inmunomoduladores tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos inmunosupresores y tratamientos biológicos, habiéndose descrito con estos dos últimos un incremento en el riesgo de infecciones.



Caso clínico

Varón de 38 años con psoriasis en placas leve de 28 años de evolución como único antecedente personal de interés, que consulta a dermatología por aparición de varias lesiones diferentes a las habituales, de un año de evolución, sin respuesta a corticoides tópicos, tratamiento que empleaba para su psoriasis. Estas lesiones aparecieron a la vez, presentaban un crecimiento progresivo lento y eran ligeramente pruriginosas. No recordaba traumatismo previo, picadura ni presentaba clínica sistémica acompañante.

A la exploración presentaba múltiples placas eritematodescamativas de pequeño tamaño agrupadas en codos, espalda y flancos abdominales. Además, se observaban 4 lesiones nodulares eritemato-violáceas ligeramente edematosas en zona central, de unos 2 cm de diámetro cada una y localizadas en hipocondrio izquierdo, fosa iliaca derecha y ambas zonas lumbares (Figura 1). No presentaba adenopatías ni esplenomegalia.

Con la sospecha clínica de pseudolinfoma, proceso linfoproliferativo o reacción persistente a picaduras se tomaron biopsias tanto de las placas psoriasiformes como de las lesiones nodulares para estudio anatomopatológico y microbiológico y se solicitó analítica con hemograma, perfiles y serología.

La analítica no mostró alteraciones relevantes, la biopsia de las placas mostró una dermatitis psoriasiforme compatible con el diagnóstico de psoriasis en placas y la histología de uno de los nódulos fue compatible con una dermatitis granulomatosa, al identificarse un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos T (CD3 y CD5), B (CD79a y CD20) y células plasmáticas con escaso epidermotropismo, con presencia de granulomas pobremente definidos con ocasionales focos de colagenolisis y células gigantes multinucleadas (figura 2). No se identificaron focos de vasculitis ni presencia de microorganismos con las técnicas de PAS, Giemsa y Ziehl. El cultivo de bacterias y hongos fue negativo, así como el de micobacterias, pero por PCR se detectó en la muestra ADN de *Leishmania infantum*. Ante los hallazgos se completó el estudio con determinación de ECA (enzima convertidora de angiotensina) y TAC de alta resolución, ambas dentro de la normalidad.

Se pautó tratamiento intralesional con antimonio de meglumina 1500 mg / 5 ml (Glucantime®), infiltrando cada una de las lesiones hasta conseguir blanqueamiento, siendo necesarias 2 infiltraciones separadas por 2 semanas para obtenerse curación clínica, con resultados evidentes desde la primera infiltración y sin recurrencias 5 meses después de la última dosis (Figura 3).

Discusión

El aumento del riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con psoriasis que reciben tratamiento con fármacos inmunosupresores y biológicos es bien conocido. Esto ocurre especialmente con aquellas infecciones en las que la formación de granulomas es una parte importante de la defensa del huésped, como ocurre en el caso de la leishmaniasis (1,2).

Los fármacos anti-TNF se asocian especialmente al desarrollo de estas infecciones y en concreto a la reactivación de leishmaniasis latentes. Esto se debe a que su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de la citoquina TNF, activadora de los linfocitos TCD4+ y CD8+, y por tanto con un papel fundamental en el control de esta infección. Además de favorecer su aparición, puede modificar la presentación clínica, el curso natural y la respuesta al tratamiento (3).

Las células T colaboradoras TH 17, productoras de IL-17, también tienen un papel funcional en la psoriasis y estos

linfocitos juegan un papel esencial en la protección contra protozoos intracelulares como la leishmania. En vista de esto podría argumentarse que la psoriasis puede representar un factor protector para la infección de leishmania (4). De hecho, no hay descritos casos de leishmaniasis en pacientes psoriásicos sin tratamiento inmunosupresor o biológico, siendo nuestro paciente un caso excepcional.

El diagnóstico de leishmaniasis cutánea en pacientes psoriásicos es un desafío, ya que imita muchas otras infecciones o puede confundirse con una exacerbación de la psoriasis, lo que puede llevar a tratamientos erróneos y a un retraso en el control de la enfermedad (4,5). Por ello es importante que la tengamos en mente en el diagnóstico diferencial ya que vivimos en un área endémica, y ante lesiones papulares, placas o nódulos ulcerados, que no respondan al tratamiento habitual de la psoriasis, debemos tomar biopsias para estudio histológico y microbiológico. En el 50-70% de los casos pueden observarse en el examen microscópico los amastigotes, que corresponden al parásito fagocitado en el interior de los macrófagos, pero en ocasiones y sobre todo en casos crónicos, no es posible visualizarlos y lo que nos da la pista es la presencia de células gigantes, granulomas tuberculoides y células plasmáticas. En estos casos el pilar fundamental para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como ocurrió en nuestro paciente (6,7).

Existen múltiples opciones terapéuticas, resolviéndose muchas de las formas cutáneas de manera espontánea. En función de la especie de *Leishmania*, localización de las lesiones, gravedad de la infección, estado inmune del huésped... se pueden clasificar las leishmaniasis cutáneas en simples o complejas, orientando hacia un manejo con-

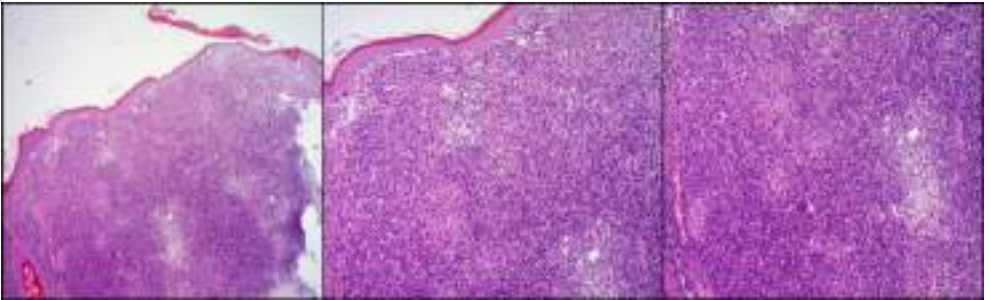
servador o tratamiento local en las primeras y hacia un tratamiento sistémico en las segundas. Entre los tratamientos locales más aceptados se encuentra la inyección intralesional de antimonials pentavalentes y el uso de la crioterapia, aunque también se han descrito casos con buena respuesta con la paromicina tópica, láser de CO₂, terapia fotodinámica e imiquimod. En los casos complejos se recomiendan tratamientos sistémicos con anfotericina B liposomal, antimonials pentavalentes, azoles, miltefosina y pentamidina (6,7).

Nuestro paciente se diagnosticó de leishmaniasis cutánea gracias a la presencia de una dermatitis granulomatosa en el estudio histológico con una PCR positiva para *Leishmania infantum* y se trató de manera satisfactoria con dos dosis de antimonio de meglumina intralesional al tratarse de una forma simple en un paciente inmunocompetente. Lo curioso de nuestro caso es que se trata de un paciente con psoriasis sin tratamiento sistémico ni biológico que predisponga al desarrollo de esta enfermedad, de ahí la importancia de tener presente esta entidad dentro del diagnóstico diferencial.

Figuras



- 1** Nódulos eritemato-edematosos en hipocondrio izquierdo, fosa iliaca derecha y zona lumbar bilateral antes de iniciar tratamiento así como placas eritematosas y descamativas psoriásicas.
-



- 2** HE 40x, 100x, 200X. Infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas con escaso epidermotropismo, granulomas pobremente definidos con focos de collagenolisis y células gigantes multinucleadas.



- 3** Revisión de las lesiones correspondientes a la leishmaniosis cutánea tras tratamiento con antimonio de meglumina.

Bibliografia

1-Maritati M, Trentini A, Michel G, Bellini T, Almagadam S, Hanau S, et al. Sub-clinical Leishmania infection in patients with rheumatic diseases under biological drugs. *Infection*. 2018; 46:801-809.

2-Cascio A, Iaria M, Iaria C. Leishmaniasis and biologic therapies for rheumatologic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:3-5

3-Guarneri C, Bevelacqua V, Patterson JW, Tchernev G. Cutaneous and visceral leishmaniasis during anti-TNF therapy. *Wien Med Wochenschr*. 2017 Mar;167(3-4):78-82.

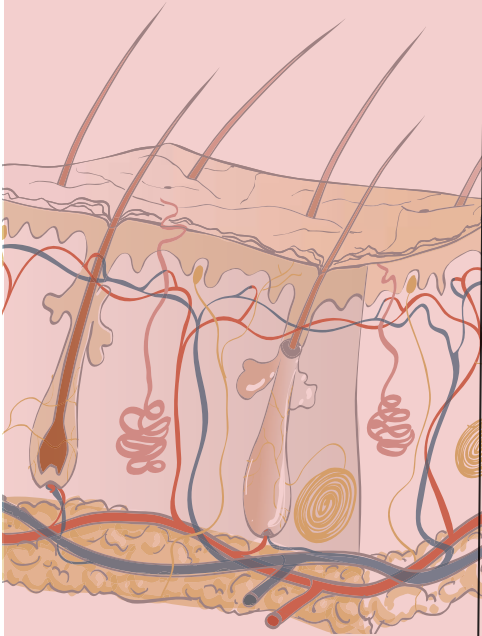
4-Colomba C, Saporito L, Bonura S, Campisi G, Di Carlo P, Panzarella V et al. Leishmania infection in psoriasis. *J. Infect* 2020; 80(5):578-606

5-Romero-Maté A, Martínez-Sánchez D, Tardío JC, Moreno-Torres A, García-Donosó C, Aguado-Lobo M et al. Cutaneous leishmaniasis with histopathologic pattern of non-necrotizing granulomatous dermatitis in patients treated with adalimumab. *Dermatol Online J.* 2012 15;18(9):7

6-García Almagro D. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(1):1-24

7-Abadías-Granado, A. Diago, P.A. Cerro et al., Leishmaniasis cutánea y mucocutánea, *Actas Dermosifiliogr* 2021;S0001-7310 (21) 00108-3

Granuloma de Majocchi diseminado sobre psoriasis



→ **Autores:**

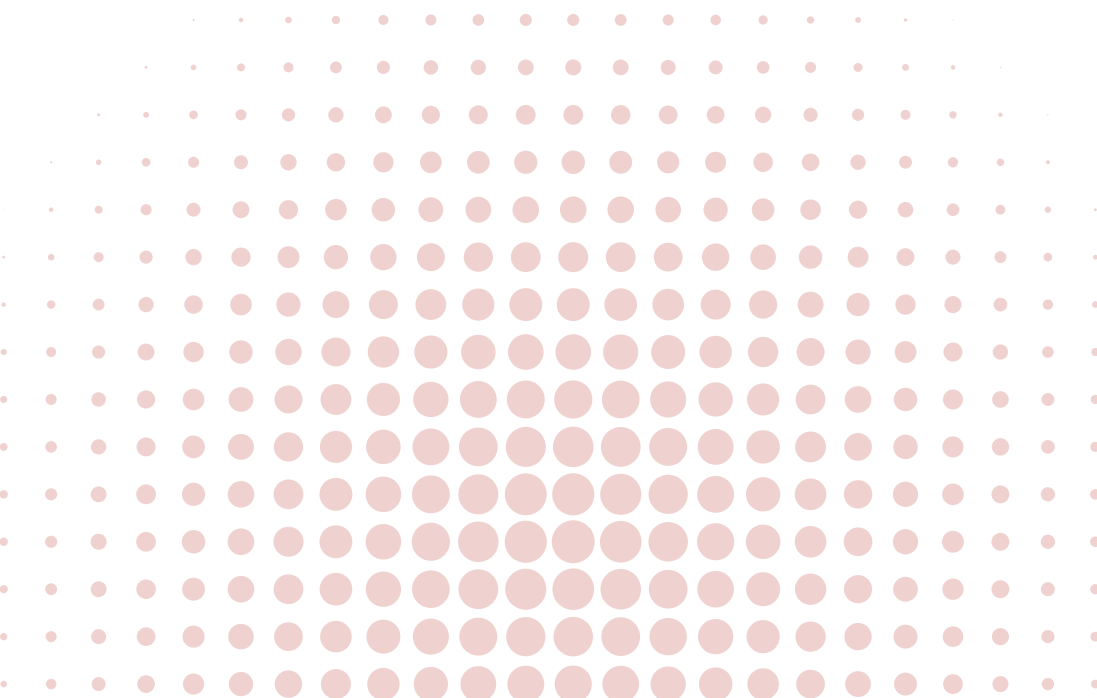
Beatriz Baleato Gómez
Damián Moreno Mesa
Delia Díaz Ceca
Miguel Juan Cencerrado
Pedro Gómez Arias

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Corticoides
Granuloma de Majocchi.

Aporte

Presentamos el caso de múltiples granulomas de Majocchi de presentación como tiña incógnito en una paciente con psoriasis, donde el uso continuado de corticoides tópicos sobre las placas de psoriasis promovieron la infección por dermatofitos por inmunosupresión local.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, con una alta prevalencia en el mundo. Los corticoides tópicos son los fármacos más utilizados, ya que son muy eficaces, sin embargo, su uso prolongado, no está exento de efectos adversos.

Presentamos el caso de una mujer inmunocompetente con lesiones de psoriasis que desarrolla granulomas de Majocchi diseminados que no respondieron a Itraconazol, modificando entonces su tratamiento, con buena respuesta a terbinafina. Se consideró que la infección por hongos se transmitió inicialmente desde las uñas de los pies. El diagnóstico erróneo y el uso continuado de corticoides tópicos sobre placas de psoriasis en una tiña preexistente predispusieron probablemente a la paciente a desarrollar múltiples lesiones de granuloma de Majocchi.

La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, con una alta prevalencia en el mundo

Caso clínico

Mujer de 47 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Como único antecedente personal, está diagnosticada de psoriasis y en tratamiento tópico con corticoides de alta potencia.

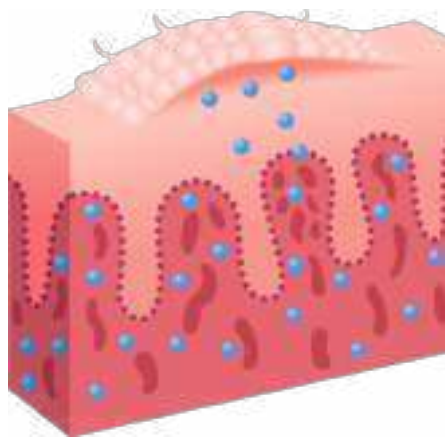
Consulta de urgencia por empeoramiento de su psoriasis y por aparición de dolor en las lesiones localizadas en miembros inferiores. Comenta que dichas lesiones respondieron inicialmente al tratamiento pero que desde hace más de un año, han ido aumentando su tamaño y modificando su morfología progresivamente.

A la exploración, en tronco, se observan escasas lesiones psoriasiformes y en miembros inferiores, varias placas de gran tamaño eritematosas y descamativas formadas por la confluencia de pápulas, áreas violáceas y áreas con lesiones nodulares y pústulas. Además presenta afectación ungueal en pies. No asocia sintomatología general.

Se decidió realizar una biopsia cutánea y cultivo micológico de las lesiones en miembros inferiores.

En el estudio anatomopatológico, se observó una reacción granulomatosa folicular sin objetivar elementos fúngicos. El cultivo micológico fue positivo a *Trichophyton Rubrum*.

Se inició tratamiento con Itraconazol oral 200 mg diarios. A la tercera semana, por empeoramiento de las lesiones se modifica el tratamiento y se pauta terbinafina oral 250 mg diarios durante 3 meses con buena evolución y resolución de las lesiones.



Discusión

La psoriasis, en sus diferentes formas de presentación, constituye una de las patologías más frecuentes en dermatología, estimando una prevalencia en la población del 1-3%. Es una enfermedad de curso crónico que influye de manera importante en la calidad de vida de los pacientes. Los corticoides tópicos son los fármacos más empleados ya que son muy eficaces, con efecto rápido, con una estabilidad excelente y son bien aceptados por los pacientes. Sin embargo, su respuesta terapéutica es variable, de corta duración y no están exentos de efectos secundarios (1,2).

La tiña corporal tiene múltiples presentaciones clínicas, algunas de las cuales simulan otros trastornos dermatológicos y suponen un desafío en su diagnóstico. Las manifestaciones típicas son lesiones que se extienden de forma centrífuga adquiriendo forma anular, con aclaramiento del centro, descamación y pústulas dentro del borde activo eritematoso y sobreelevado (2,3,4,6).

Se entiende por tiña incógnita una infección por dermatofitos que se presenta con características clínicas atípicas por el uso prolongado de corticoides tópicos (5,6).

La semejanza clínica entre tiña incógnita y psoriasis pustulosa probablemente tiene relación con la capacidad de *T. rubrum* de invadir los folículos pilosos, estimular la síntesis de interleucina a partir de los queratinocitos humanos e inducir quimiotaxis de neutrófilos (5).

El granuloma de Majocchi también conocido como granuloma dermatofítico o perifoliculitis nodular granulomatosa, es una micosis cutánea profunda poco común generalmente producida por *Trichophyton Rubrum*. Ocurre con frecuencia en las piernas de mujeres de mediana edad y puede desarrollarse tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos (7,8,9).

Presentamos el caso de granulomas de Majocchi múltiples de presentación como tiña incógnita en una paciente con psoriasis, donde el uso continuado de corticoides tópicos sobre las placas de psoriasis promovieron la infección por dermatofitos por inmunosupresión local.

En la historia clínica de nuestra paciente, está recogido como dato relevante, alteraciones ungueales hace año y medio, que se describieron como posible onicomycosis pero, que tras cultivo negativo, no se realizó tratamiento, diagnosticándose de psoriasis ungueal. Posteriormente, y probablemente por autoinoculación desde los pies, y favorecido por el afeitado de la zona y el uso continuado de corticoides tópicos, desarrolló múltiples placas de infección fúngica profunda. Como secuela del uso continuado de corticoides tópicos, nuestra paciente padece en las áreas afectas, una atrofia de la piel, estrías muy llamativas y numerosas telangiectasias.

Es fundamental explorar siempre en cada consulta a nuestros pacientes, aunque estemos frente a patologías crónicas con diagnósticos de certeza establecidos. Además, es necesario reevaluar a los pacientes que evolucionan de forma tórpida pese a tratamiento, y replantearnos, si es preciso, el diagnóstico de sus lesiones.

Un hecho que debemos recordar, es que el uso prolongado de corticoides tópicos, al disminuir las defensas locales, puede favorecer la infección por hongos y aparición de infecciones profundas con penetración del folículo piloso, que dificultan y retrasan el diagnóstico. La presencia de pústulas foliculares en pacientes con antecedente de uso continuado de corticoides tópicos podría ser un hallazgo semiológico útil para orientar la sospecha de tiña incógnita. Los linfocitos juegan un papel esencial en la protección contra protozoos intracelulares como la leishmania. En vista de esto podría argumentarse que la psoriasis puede representar un factor protector para la infección de leishmania (4). De hecho, no hay descritos casos de leishmaniasis en pacientes psoriásicos sin tratamiento inmunosupresor o biológico, siendo nuestro paciente un caso excepcional.

El diagnóstico de leishmaniasis cutánea en pacientes psoriásicos es un desafío, ya que imita muchas otras infecciones o puede confundirse con una exacerbación de la psoriasis, lo que puede llevar a tratamientos erróneos y a un retraso en el control de la enfermedad (4,5).

Por ello, es importante que la tengamos en mente en el diagnóstico diferencial ya que vivimos en un área endémica, y ante lesiones papulares, placas o nódulos ulcerados, que no respondan al tratamiento habitual de la psoriasis, debemos tomar biopsias para estudio histológico y microbiológico. En el 50-70% de los casos pueden observarse en el examen microscópico los amastigotes, que corresponden al parásito fagocitado en el interior de los macrófagos, pero en ocasiones y sobre todo en casos crónicos, no es posible visualizarlos y lo que nos da la pista es la presencia de células gigantes, granulomas tuberculoideos y células plasmáticas. En estos casos el pilar fundamental para el diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como ocurrió en nuestro paciente (6,7).

Existen múltiples opciones terapéuticas, resolviéndose muchas de las formas cutáneas de manera espontánea. En función de la especie de *Leishmania*, localización de las lesiones, gravedad de la infección, estado inmune del huésped... se pueden clasificar las leishmaniasis cutáneas en simples o complejas, orientando hacia un manejo conservador o tratamiento local en las primeras y hacia un tratamiento sistémico en las segundas. Entre los tratamientos locales más aceptados se encuentra la inyección intralesional de antimoniales pentavalentes y el uso de la crioterapia, aunque también se han descrito casos con buena respuesta con la paromicina tópica, láser de CO₂, terapia fotodinámica e imiquimod. En los casos complejos se recomiendan tratamientos sistémicos con anfotericina B liposomal, antimoniales pentavalentes, azoles, miltefosina y pentamidina (6,7).

Nuestro paciente se diagnosticó de leishmaniasis cutánea gracias a la presencia de una dermatitis granulomatosa en el estudio histológico con una PCR positiva para *Leishmania infantum* y se trató de manera satisfactoria con dos dosis de antimonio de meglumina intralesional al tratarse de una forma simple en un paciente inmunocompetente. Lo curioso de nuestro caso es que se trata de un paciente con psoriasis sin tratamiento sistémico ni biológico que predisponga al desarrollo de esta enfermedad, de ahí la importancia de tener presente esta entidad dentro del diagnóstico diferencial.

Figuras

1



2



Rodilla derecha y muslo posterior izquierdo con placas de gran tamaño eritematosas y descamativas formadas por la confluencia de pápulas, áreas violáceas y áreas con lesiones nodulares y pústulas.



- 3** Pies con afectación ungueal de varias uñas junto con lesiones eritematosas con cierta morfología anular y pápulas y pústulas asociadas.

Bibliografía

1-Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J.* 2003;9:2.

2-Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:561018.

3-Ive FA, Marks R. Tinea incognito. *Br Med J.* 1968;3:149-152

4-Jacobs JA, Kolbach DN, Vermeulen AH, Smeets MH, Neuman HA. Tinea incognito due to *Trichophyton rubrum* after local steroid therapy. *Clin Infect Dis.* 2001 Dec 15;33(12):E142-4

5-Morales-Cardona CA, Bermúdez-Bula LF. Tiña incógnita diseminada que simula psoriasis pustulosa. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29(1):47-8.

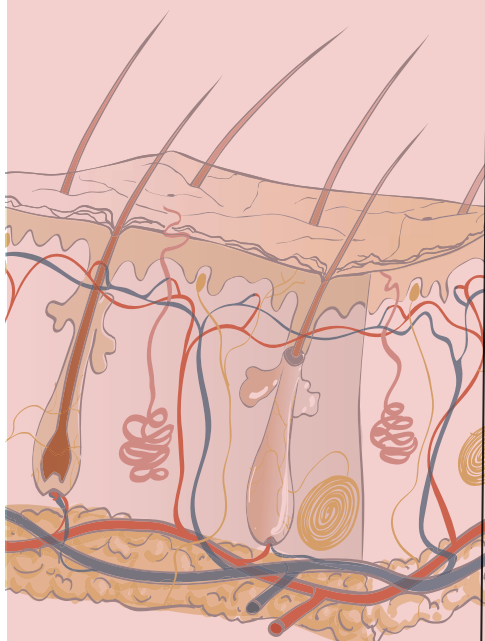
6-Kawakami Y, Oyama N, Sakai E, Nishiyama K, Suzutani T, Yamamoto T. Childhood tinea incognito caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *interdigitale* mimicking pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(6):738–9.

7-Rallis E, Katoulis A, Rigopoulos D: Pubic Majocchi's Granuloma Unresponsive to Itraconazole Successfully Treated with Oral Terbinafine. *Skin Appendage Disord* 2015;1:111-113.

8-Liu HB, Liu F, Kong QT, Shen YN, Lv GX, Liu WD, et al. Successful treatment of refractory majocchi's granuloma with voriconazole and review of published literature. *Mycopathologia*. 2015;180(3–4):237–43.

9-Clemente-Ruiz AA, Serrano FC, Serrano FMM, et al. Granuloma de Majocchi de presentación como tiña incógnito. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2009;37(4):193-196

Nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal y psoriasis superpuesta



→ **Autores:**

Ángela Navarro Gilabert ¹
Amalia Pérez Gil ¹
Raquel Hernández Sánchez ²
María Belén Cívico Ruiz ¹
Fernando García Souto ¹

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
NEVIL
ILVEN
Poliosis
Koebner

¹ Departamento de Dermatología,
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España.

² Departamento de Reumatología,
Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España.

Aporte

Se presenta un caso atípico de nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (NEVIL) asociado a poliosis, que tras terapias físicas para su tratamiento provocó la posible aparición de un fenómeno de Koebner con inicio de placas de psoriasis confirmadas por histología.



Introducción

Diferenciar un NEVIL o un liquen estriado de la psoriasis lineal supone un reto diagnóstico. El NEVIL y la psoriasis lineal se han llegado a considerar variantes de una misma entidad por sus semejanzas clínicas e histológicas. En raras ocasiones coexisten. Presentamos un caso de NEVIL y psoriasis con presencia de poliosis asociada.

Diferenciar un NEVIL o un liquen estriado de la psoriasis lineal supone un reto diagnóstico

Caso clínico

Varón de 48 años con historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, que presenta una erupción linear eritematosa y pruriginosa de distribución blasfemica en el miembro inferior derecho con pelos despigmentados en la misma. Dicha lesión la presentaba desde los pocos meses de edad siendo compatible clínicamente con el diagnóstico de NEVIL (Figura 1). Fue sometido en múltiples ocasiones a terapias físicas como crioterapia y dermoabrasión para su manejo a lo largo de los años sin clara mejoría. Posteriormente, a los 11 años, aparecieron múltiples placas eritematodescarnativas localizadas en tronco, miembros superiores e inferiores asociado a piqueteado ungüeoal en manos y pies. Dado la presencia del NEVIL, se decidió realizar estudio histopatológico de las placas de reciente aparición confirmándose el diagnóstico de psoriasis. A su vez se



solicitó biopsia cutánea de la lesión compatible con NEVIL, donde se apreciaba acantosis y papilomatosis, con áreas alternantes de ortoqueratosis y paraqueratosis (Figura 2). Para el apoyo del mismo se realizaron técnicas inmunohistoquímicas, incluyéndose la queratina 10 e involucrina. Los resultados mostraron que la expresión de involucrina en el NEVIL fue continua en la capa suprabasal, con menor intensidad y localizado en las capas epidérmicas superiores con una tinción relativamente menos extensa debajo de las regiones de paraqueratosis en comparación con las de ortoqueratosis.

A los 45 años consultó en el servicio de Reumatología por dolor de características inflamatorias de predominio axial, siendo diagnosticado de artritis psoriásica. Dentro de los tratamientos realizados desde el seguimiento se encuentran tratamientos tópicos (calcipotriol/betametasona, ácido salicílico, propionato de clobetasol, urea), metotrexato, salazopirina, entre otros. Actualmente se encuentra en tratamiento con fármacos anti-TNF (etanercept 50 mg/semana), con buena respuesta cutánea y articular, pero sin obtener mejoría a nivel de la lesión linear del miembro inferior derecho, la cual además presentaba poliosis como única localización.

Discusión

El NEVIL es una patología cutánea poco frecuente y una variante rara de nevus epidérmico que ocupa un 5% de los casos (1). Se caracteriza por un prurito intenso y por placas o pápulas eritematosas gruesas de distribución lineal siguiendo las líneas de Blaschko. Normalmente aparecen en extremidades inferiores, siendo más frecuente en mujeres con una ratio de 4:1. Se han descrito en otras localizaciones como extremidades superiores y genitales. Su inicio es más frecuente en niños, entorno a los 5-6 años de edad, aunque también se ha observado la aparición en adultos. El diagnóstico del NEVIL es fundamentalmente clínico, apoyado en la anamnesis, e histopatológico. Las características histológicas típicas son zonas alternantes de paraqueratosis y ortoqueratosis sin presencia de capa granular (2). El diagnóstico diferencial del NEVIL se debe plantear con el liquen plano lineal, el liquen estriado, la psoriasis lineal y otras dermatosis blaschkoides. La psoriasis supone un

desafío diagnóstico por su similitud histológica, con la sutil diferencia de que se encuentra una capa granular engrosada debajo del foco de ortoqueratosis en la hiperplasia epidérmica psoriasiforme (3). Por lo tanto, en muchas ocasiones serían necesarias técnicas de inmunohistoquímica, además de la correlación clínica, para el diagnóstico diferencial de estas entidades. En el NEVIL es característico la evidencia de mayor expresión de HLA-DR, la positividad celular a queratina 10, un mayor número de células T y un aumento de la involucrina en las zonas ortoqueratóticas y deficiente en las paraqueratóticas a diferencia de la psoriasis (3,4).

La psoriasis lineal es una variante de la psoriasis que muestra una progresión rápida en forma de pápulas y placas eritematosas e hiperqueratóticas distribuidas linealmente a lo largo de las líneas de Blaschko. Las lesiones suelen ser asintomáticas o con prurito leve. Las características histopatológicas de la psoriasis lineal son similares a las de la psoriasis (5-7).

Se han documentado casos en los que la psoriasis y el NEVIL coexisten en un mismo paciente, con la principal diferencia de que éste último es resistente a terapias efectivas para la psoriasis (Tabla 1). Otros autores han cuestionado la existencia independiente de ambas, como un mosaicismo de la psoriasis (4,8). Sin embargo, también se ha documentado la manifestación segmentaria de la psoriasis superpuesta. Esto se explicaría por la pérdida de heterocigosidad para alguno de los genes que predisponen a la psoriasis. También se ha sugerido que la psoriasis es un trastorno poligénico, mientras que el NEVIL es una enfermedad esporádica de rara afectación hereditaria (2).

El término poliosis es usado para describir un área localizada de pelos hipopigmentados o despigmentados. Se cree que esta condición es el resultado de la destrucción de los melanocitos foliculares por mecanismo inflamatorio o autoinmune. Puede ocurrir en varias patologías hereditarias o de manera adquirida tras inflamación, irradiación o infección y por algunos medicamentos. No hay datos en la literatura de una asociación entre la psoriasis, como patología inflamatoria mediada por células T, y la poliosis (9).

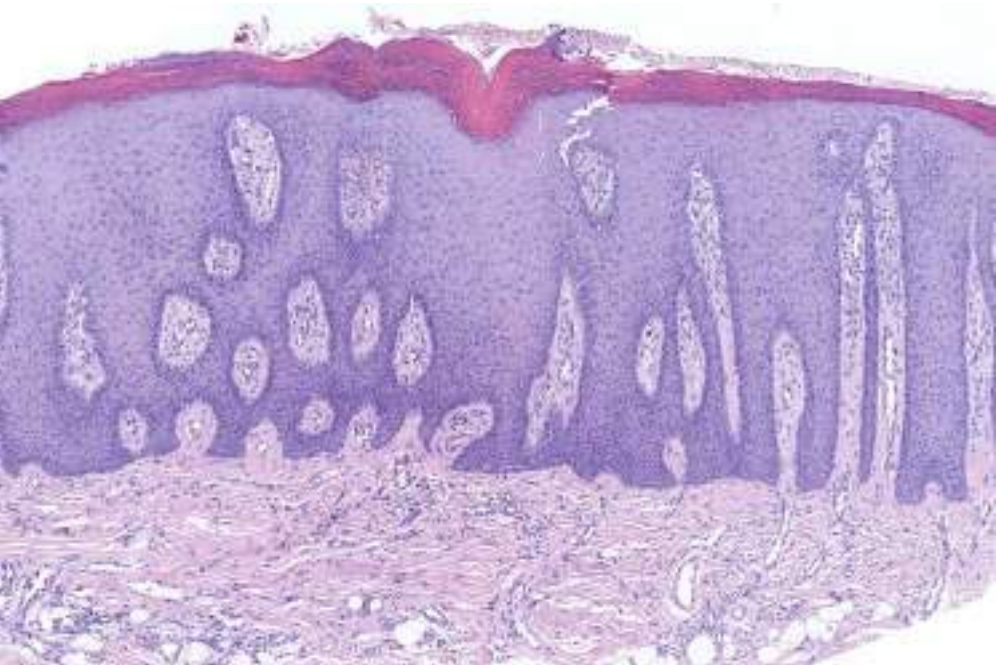
Suponemos que en nuestro paciente, la causa posible de la aparición de un fenómeno de Koebner en el NEVIL fue el conjunto de tratamientos físicos que se realizaron para su manejo, con aparición de placas de psoriasis confirmadas por histología.

Nuestro paciente se diagnosticó de leishmaniasis cutánea gracias a la presencia de una dermatitis granulomatosa en el estudio histológico con una PCR positiva para *Leishmania infantum* y se trató de manera satisfactoria con dos dosis de antimonio de meglumina intralesional al tratarse de una forma simple en un paciente inmunocompetente. Lo curioso de nuestro caso es que se trata de un paciente con psoriasis sin tratamiento sistémico ni biológico que predisponga al desarrollo de esta enfermedad, de ahí la importancia de tener presente esta entidad dentro del diagnóstico diferencial.

Figuras



- 1** Lesión eritematodescamativa de distribución blaschkoide en miembro inferior derecho, vista anterior y lateral. Placas eritematodescamativas en dorso de manos y abdomen, junto con piqueteado ungueal.
-



- 2** Biopsia cutánea NEVIL (H-E 10x). Hiperplasia epidérmica con áreas de paraqueratosis extensa y zonas alternantes de ortoqueratosis, junto con acantosis y discreto infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario en dermis papilar.

Tabla

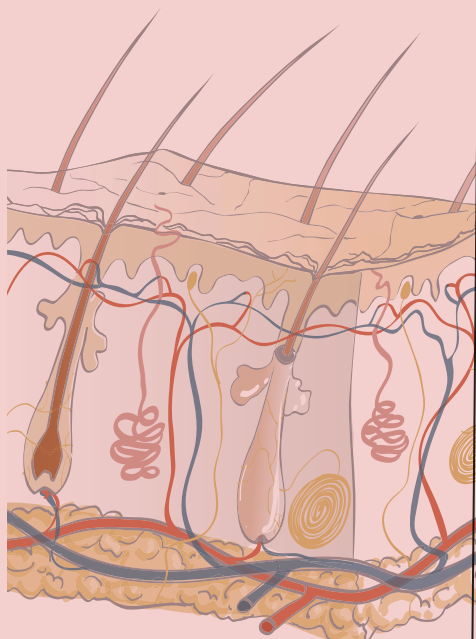
NEVIL	PSORIASIS LINEAL
Distribución lineal a lo largo de líneas de Blaschko	
Inicio <5 años	Inicio más tardío
Prurito resistente	Prurito leve / ausente
No responde a tratamientos de la psoriasis	Sí responde a tratamientos de la psoriasis

- 1 Diagnóstico diferencial de NEVIL y psoriasis lineal.

Bibliografia

- 1-**Gon Ados S, Minelli L, Franzon PG. Case for diagnosis. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):729-731.
- 2-**Tseng HW, Liao JB, Wei YA. Adult-onset inflammatory linear verrucous epidermal nevus: Immunohistochemical studies and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2021 Jan;48(1):140-146.
- 3-**Altman J, Mehregan AH. Inflammatory linear verrucose epidermal nevus. *Arch Dermatol.* 1971;104(4):385-389.
- 4-**Vissers WH, Myus L, Erp PE, de Jong EM, van de Kerkhof PC. Immunohistochemical differentiation between inflammatory linear verrucous epidermal nevus (ILVEN) and psoriasis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 216–220.
- 5-**Toribio JT, Quicres PA. Inflammatory linear verrucose epidermal nevus. *Dermatologica.* 1975;150(2):65-69.
- 6-**Brinca A, Santiago F, Serra D, Andrade P, Vieira R, Figueiredo A. Linear psoriasis – a case report. *Case Rep Dermatol.* 2011;3(1):8-12.
- 7-**Figueiras Dde A, Cauas RC, Takano DM, Ramos TB, Marinho AK, Bezerra MS. Linear psoriasis: case report on three year old child. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3 Suppl 1):194-196.
- 8-**Hofer T. Does inflammatory linear verrucous epidermal nevus represent a segmental type 1/type 2 mosaic of psoriasis? *Dermatology.* 2006;212(2):103-107.
- 9-**Akarsu S, Ilknur T, Carsanbah S, Avci CC, Ozer E, Fetil E. Poliosis overlying psoriasis/Psoriasis uzerinde poliozis. *Arch Turkish Dermatology Venerol.* 2013;47(1):69–72.

Certolizumab en el manejo de psoriasis en mujer con deseo genésico



→ **Autores:**

Raquel Cabrera Fuentes
María Teresa Monserrat García
Rocío Díaz Moreno
Julián Conejo-Mir Sánchez

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Embarazo
Mujer

Aporte

Presentamos el caso de una mujer con psoriasis con empeoramiento tras suspender tratamiento con ustekinumab por deseo genésico, en la que iniciamos tratamiento con certolizumab. Queremos resaltar el papel del certolizumab en el manejo de mujeres en edad fértil con psoriasis moderada-grave.

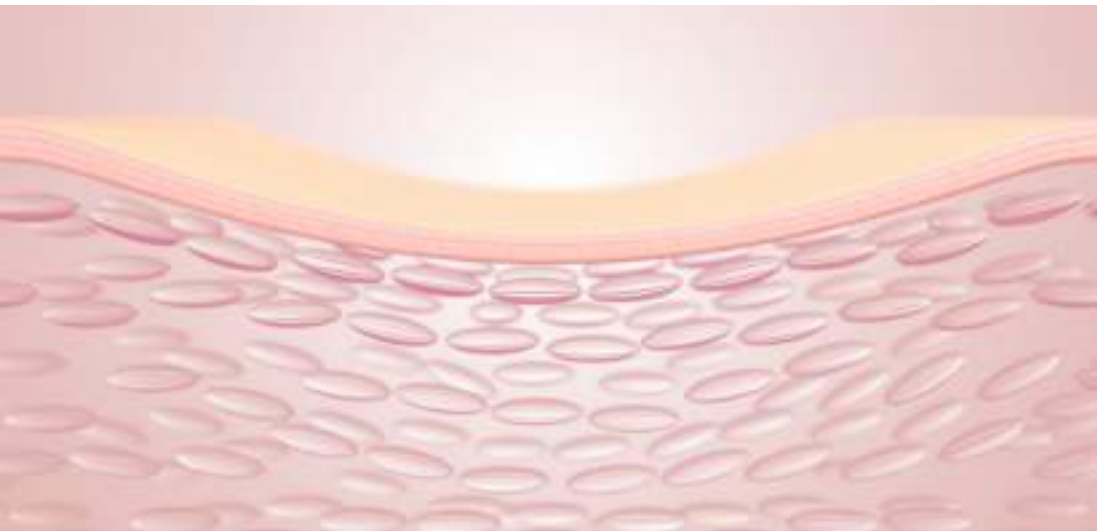
Introducción

El manejo de la psoriasis en mujeres gestantes o con deseo genésico es todo un reto por las limitaciones terapéuticas inherentes. Presentamos el manejo de una mujer con psoriasis con deseo genésico.

El manejo de la psoriasis en mujeres gestantes o con deseo genésico es todo un reto

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 33 años con diagnóstico de psoriasis desde los 16 años de edad, con antecedentes personales de alergia al látex e hipotiroidismo subclínico. La paciente presenta una psoriasis moderada fotosensible, con empeoramiento en los meses de exposición solar. Se realizó estudio histológico y estudios analíticos con hemograma, bioquímica, complemento, anticuerpos antinucleares y reactantes de fase aguda que confirmaron el diagnóstico de psoriasis fotosensible. Ante la falta de control con tópicos, se inicia tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg semanales que mantiene durante 15 meses, finalmente se suspende por pérdida de eficacia. Posteriormente se inicia ciclosporina a dosis de 4 mg/kg que suspende al mes por malestar general, cefaleas y aumento de cifras de tensión arterial. La fototerapia no se plantea en esta paciente al tener una psoriasis fotosensible, con agravamiento directamente relacionado con la exposición solar.



Finalmente se inicia terapia biológica con ustekinumab con excelente respuesta. La paciente notifica embarazo no planificado durante el tratamiento con ustekinumab y se suspende en la semana 6 del embarazo, tras 19 meses de tratamiento. El embarazo cursa sin incidencias a nivel obstétrico, desde el punto de vista dermatológico, presenta agravamiento de la psoriasis, que maneja con los tópicos permitidos durante el embarazo con mal control. Tras finalización de gestación se reintroduce ustekinumab con buen control. A los 20 meses de la reintroducción, se suspende el tratamiento con ustekinumab con vistas a la planificación de un segundo embarazo a partir de las 12 semanas de lavado. Consecuentemente la paciente muestra un agravamiento importante de su psoriasis, por lo que se decide iniciar tratamiento con certolizumab. En la actualidad lleva 4 semanas de tratamiento con inicio de respuesta.

Discusión

Un porcentaje importante de los pacientes con psoriasis son mujeres en edad fértil. El dermatólogo debería tener en cuenta esta situación en toda mujer con psoriasis en edad reproductiva y realizar un abordaje integral teniendo en cuenta aspectos como la fertilidad, el embarazo, el posparto y la lactancia.

Aunque la mayoría de las mujeres embarazadas con psoriasis mejoran durante la gestación por la tolerancia inmunológica adquirida, hasta en un 25% de las gestantes existe un agravamiento de su psoriasis y en otro 25% puede no variar su curso. En el posparto hay un riesgo importante de rebrote (40-88%), por lo que es importante retomar el seguimiento con dermatología de forma temprana tras el parto.

En primer lugar debemos ofrecer consejo preconcepcional para que puedan tomar decisiones informadas y consensuadas. Está descrita la afectación de la fertilidad en pacientes con psoriasis grave o con psoriasis con importante afectación de la zona genital. Es recomendable aconsejar un método anticonceptivo a nuestros pacientes cuando no sea aconsejable un embarazo por los tratamientos empleados.

Las pacientes embarazadas con psoriasis grave tienen más probabilidad de tener embarazos de alto riesgo. Se ha descrito más riesgo de parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y abortos espontáneos (1).

En el caso de deseo genésico es aconsejable realizar una planificación del embarazo, es deseable que la paciente alcance un control óptimo de la psoriasis antes de intentar la concepción y que no esté bajo tratamientos con potencial teratogénico (2).

Los datos clínicos disponibles sobre el tratamiento de mujeres embarazadas con psoriasis son escasos y muchas veces se extrapolan de mujeres embarazadas con otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal, que requieren terapia continua durante el embarazo para minimizar el riesgo de progresión de la enfermedad. Se deben tener en cuenta los posibles efectos de los tratamientos en el embarazo y en el feto. No existen pautas de consenso sobre el manejo de las gestantes con psoriasis moderada-grave, es aconsejable individualizar cada caso y considerar riesgos y beneficios (3).

La mayoría de los casos de mujeres embarazadas con psoriasis se controlan con tópicos y fototerapia UVB de banda estrecha. Sin embargo, problema surge en un pequeño grupo de paciente con psoriasis moderada-grave que no se controlan con estos últimos. Hay que señalar que los tratamientos de primera línea están contraindicados o no aconsejados en el embarazo.

No hay una gran evidencia para emitir recomendaciones robustas sobre el uso de fármacos en la psoriasis durante el embarazo. Es aconsejable realizar una prescripción prudente, valorando el riesgo frente al beneficio y siempre tomando una decisión consensuada con la paciente.

A nivel de tratamiento tópico se puede utilizar corticoides tópicos, debemos intentar indicarlos en áreas lo menos extensas posible y el menor tiempo posible. Los inhibidores de la calcineurina y el calcipotriol deberían evitarse. El ácido salicílico debería evitar a grandes concentraciones y en áreas extensas.

Como tratamiento sistémico durante el embarazo es de elección la fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha. Antes de la concepción se deberían suspender todos aquellos fármacos con un potencial teratogénico reconocido o potencial como son la acitretina, el metotrexato, el apremilast, los fumaratos y la terapia PUVA. Respecto a la ciclosporina no hay más riesgo de anomalías congénitas pero está descrita su asociación con prematuridad y bajo peso al nacer, por lo que hay que individualizar su uso (4).

Respecto al uso de terapia biológica durante el embarazo, el mayor riesgo teratogénico ocurre durante el primer trimestre, cuando la paciente no sabe que está embarazada, pero el transporte de inmunoglobulina G (Ig G) a través de la placenta es muy limitado en ese período (5). Dado su alto peso molecular, la IgG no atraviesa bien la barrera placentaria por medios de difusión pasiva, requiere un receptor Fc placentario para llevar a cabo el transporte activo. Estos receptores están ausentes hasta el segundo trimestre, lo que permite especular que no tienen ningún impacto en la organogénesis.

Los niveles de IgG en la sangre venosa umbilical no superan los niveles maternos hasta el comienzo del tercer trimestre, cuando el transporte activo a través la placenta aumenta rápidamente. Esto puede dar lugar a niveles terapéuticos fetales de anticuerpos monoclonales durante la última etapas del embarazo, que pueden persistir durante varios meses en el recién nacido (7). Los neonatos expuestos a partir del segundo trimestre pueden tener un ligero incremento del riesgo de infecciones hasta los

6-9 meses de vida. Por este motivo se recomienda que los lactantes expuestos a terapia biológica no reciban vacunas de virus vivos atenuados hasta al menos los 6 meses de vida.

Por su estructura molecular y por las numerosas series de casos y casos clínicos publicados se puede concluir que los anti-TNF (etarnecept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol) no han demostrado capacidad teratogénica.

El certolizumab pegol es un fármaco anti-TNF que no tiene paso transplacentario al carecer de Fc. A diferencia de otros anti-TNF, este biológico carece de Fc y no tiene la capacidad de unirse a la porción placentaria Fc, por lo tanto, no tiene la posibilidad de transporte activo hacia la circulación fetal. Diversos estudios han detectado concentraciones mínimas en neonatos cuyas madres fueron tratadas con este biológico, mucho inferiores que con otros anti-TNF. Se ha postulado que estas concentraciones podrían deberse a la transferencia transplacentaria pasiva. Hay varios estudios prospectivos con mujeres embarazadas tratadas con certolizumab que apoyan su uso durante el embarazo si fuera necesario, por la ausencia de teratogenicidad y el bajo riesgo de inmunosupresión en el recién nacido. Por todo ello, certolizumab pegol sería el anti-TNF más apropiado para su uso durante el embarazo y el único que está aprobado en este grupo poblacional.

Otras terapias biológicas como secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, brodalumab y guselkumab presentan datos escasos y no se recomienda su uso durante el embarazo.

En mujeres gestantes o mujeres en búsqueda de embarazo, si las terapias tradicionales permitidas no son suficientes para llevar a cabo un control aceptable de la psoriasis, consideramos que debe tenerse en cuenta el tratamiento con certolizumab, el único tratamiento biológico aceptado durante el embarazo.

Figuras



- 1** Afectación de región facial tras suspender ustekinumab y tras 4 semanas de certolizumab.
-



- 2** Afectación de tórax anterior tras suspender ustekinumab y tras 4 semanas de certolizumab.



3 Afectación de antebrazos tras suspender ustekinumab y tras 4 semanas de certolizumab.

Bibliografía

1-Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, Lopez Jiminez J, Salas E, Mirrasoul N, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2010;163:334–339.

2-Belinchón I, Velasco M, Ara-Martín M, Armesto Alonso S, Baniandrés Rodríguez O, Ferrándiz Pulido L, et al. Consenso sobre las actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, el posparto y la lactancia en pacientes con psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021;112(3):225–241.

3-Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2017;177:628–636.

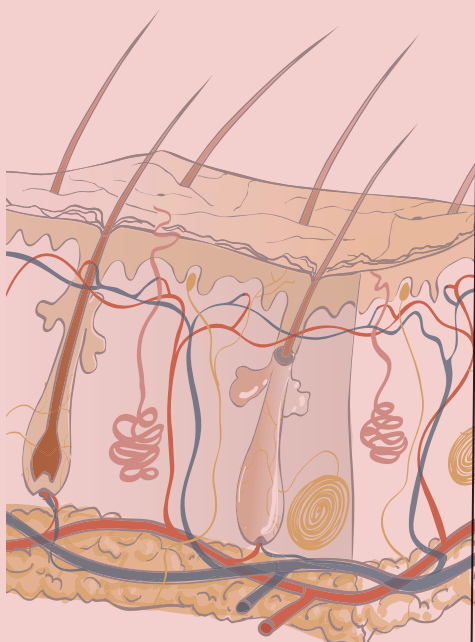
4-Lamarque V, Leleu MF, Monka C, Krupp P. Analysis of 629 pregnancy outcomes in transplant recipients treated with Sandimmun. *Transplantation Proceedings*. 1997;29(2480).

5-Tirelli L, Luna P, Cristina E, Larralde M. Psoriasis and pregnancy in the biologic era, a feared scenario. What do we do now? *Dermatologic Therapy*. 2019;32(6).

6-Mugheddu C, Atzori L, Lappi A, Murgia S, Rongioletti F. Biologics exposure during pregnancy and breastfeeding in a psoriasis patient. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(3).

7-Clowse M, Scheuerle A, Chambers C, Afzali A, Kimball A, Cush J, et al. Pregnancy Outcomes After Exposure to Certolizumab Pegol. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(9):1399–1407.

Psoriasis pustulosa del embarazo



→ **Autores:**

María del Mar Cruz Matarín ¹
María Dolores Jiménez-Sánchez ²

→ **Palabras clave:**

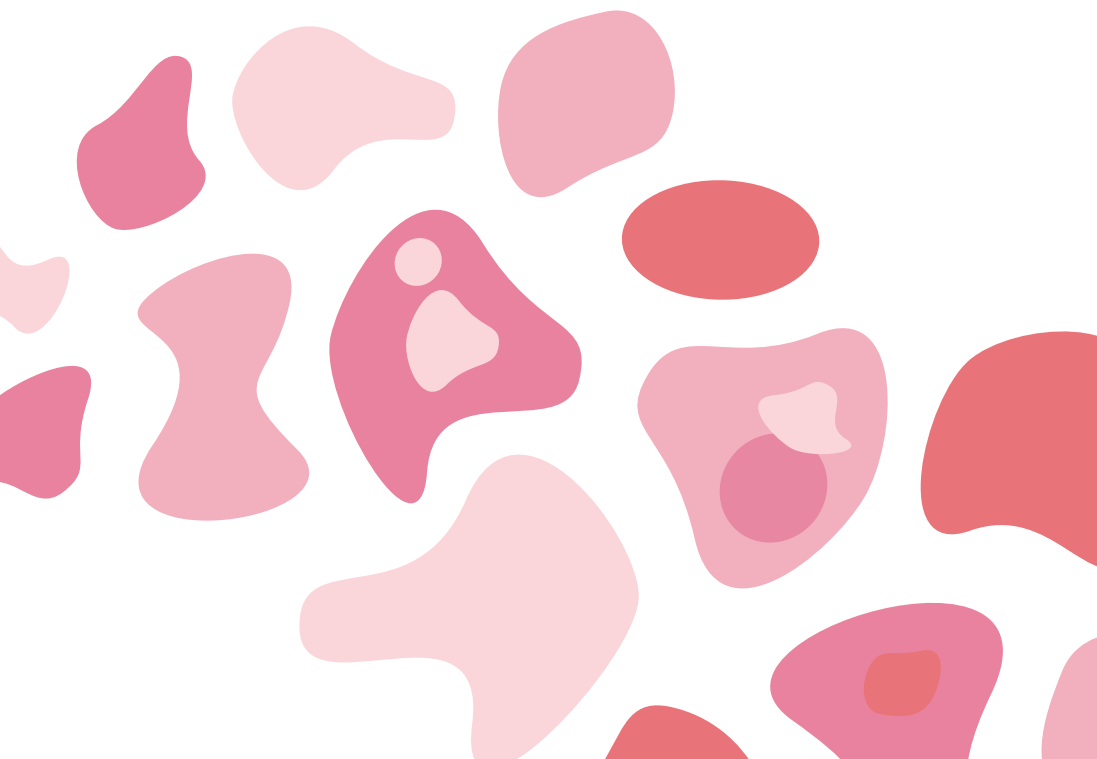
Psoriasis pustulosa embarazo
Impétigo herpetiforme

¹ Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y
Venereología, Agencia Pública Sanitaria Poniente, El Ejido
(Almería), España.

² Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y
Venereología, Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón,
Sevilla, España.

Aporte

Se presenta un caso de psoriasis pustulosa del embarazo complicada con sufrimiento fetal, que precisó cesárea electiva a las 31 semanas de gestación, resaltando la necesidad del reconocimiento precoz y tratamiento de este raro trastorno, por sus importantes implicaciones pronósticas materno-fetales.



Introducción

La psoriasis pustulosa del embarazo es una rara dermatosis del embarazo, peligrosa tanto para la madre como para el feto si no se instaura un tratamiento precoz. Aunque anteriormente se consideraba una entidad independiente, y era conocida como impétigo herpetiforme, actualmente se tiende a considerar una forma de psoriasis pustulosa del embarazo.

La psoriasis pustulosa del embarazo es una rara dermatosis del embarazo, peligrosa tanto para la madre como para el feto

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 27 años de edad, gestante de 30 semanas, con antecedente de asma bronquial y aborto previo, que consulta por una erupción cutánea de dos semanas de evolución. No tenía antecedentes de dermatosis previas. Las lesiones habían comenzado en la zona abdominal y habían progresado de forma centrífuga. El cuadro se acompañaba de mal estado general, sin fiebre. La paciente refería dolor y prurito. Había sido diagnosticada de herpes gestationis en otro centro e iniciado pauta de corticoterapia oral.

A la exploración presentaba placas eritematosas difusas afectando a la práctica totalidad del tronco y raíz de miembros, sobre las que asentaban lesiones micropustulosas (Figura 1). Los pliegues inguinales y el cuello estaban afectados (Figura 2), así como el resto de las flexuras en menor medida (axilas, hueco poplíteo, fosa antecubital). No tenía afectación mucosa ni adenopatías palpables.

Con la sospecha clínica de psoriasis pustulosa del embarazo, se reinterroga a la paciente preguntando por sus antecedentes familiares, indicándonos que su hermana y su abuelo paterno padecían psoriasis. Con este juicio clínico, y ante la asociación de dicha dermatosis con riesgo materno-fetal, se decide el ingreso hospitalario para un control más estrecho de la madre y el feto, incrementando la dosis de corticoides sistémicos a 60 mg/día, control seriado de niveles de calcio sérico y seguimiento por la Unidad de Obstetricia en Consulta de Alto Riesgo.

Se toma biopsia de una de las pústulas, y con hematoxilina-eosina se objetiva, a nivel del estrato córneo, extensas costras constituidas por detritus celular y agregado de polimorfonucleares neutrófilos (Figura 3a), también representados a nivel dérmico en torno a vasos superficiales (Figura 3b). A este nivel era evidente la presencia de edema estromal. Si bien existía hiperplasia epidérmica focal, no se evidenció papilomatosis de tipo psoriasiforme.

Durante el ingreso la paciente se mantuvo afebril, con niveles de calcio corregido dentro de los límites de la normalidad e hipoproteïnemia que no precisó tratamiento. A las 72 horas del ingreso, las lesiones dermatológicas habían pasado a fase descamativa residual, sin lesiones activas. Sin embargo, los registros fetales fueron desfavorables y tras maduración pulmonar fetal, se procedió a cesárea electiva a las 31 semanas de gestación, naciendo el prematuro sin lesiones cutáneas.

Discusión

El término impétigo herpetiforme fue acuñado por Von Hebra en 1872 (1). Actualmente se tiende a considerar una variante de psoriasis pustulosa, por lo que se prefiere el término psoriasis pustulosa del embarazo (PPE). La mayoría de expertos coinciden en considerar esta enfermedad como dermatosis del embarazo, dada la importancia de su reconocimiento y tratamiento precoz (2).

La predisposición genética puede tener cierta influencia en el desarrollo de la PPE, como se ha demostrado con la presencia de mutaciones del antagonista del receptor de interleucina 36 (IL36RN) (2,3). La IL36 es inducida por otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa, IL17A e IL22, que participan en algunas dermatosis pustulosas (3).

Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia al inicio del tercer trimestre de gestación, aunque puede presentarse antes o incluso en el postparto, aunque en este último caso suelen tener historia personal de PPE en gestaciones previas. Se resuelve tras el parto, aunque puede recurrir en embarazos posteriores (podría presentarse de manera más temprana) o con la toma de anticonceptivos orales (2). Como posibles desencadenantes se han señalado el hipoparatiroidismo, la hipocalcemia, el estrés y las infecciones.

Clínicamente se manifiesta como una erupción aguda de placas eritematosas salpicadas de pústulas subcórneas estériles, que pueden afectar más a los márgenes (3,4). Inician en áreas de flexión y posteriormente se pueden diseminar de

forma centrífuga, pudiendo desarrollar erosiones y costras (3). Raramente afecta a mucosas, cara, palmas, plantas o uñas. Frecuentemente se acompaña de sintomatología sistémica, como fiebre, mialgias, artralgias, escalofríos, malestar general, diarrea o náuseas. Además, la evolución del cuadro se puede complicar con hipocalcemia grave, manifestada por tetania, delirio o convulsiones, así como progresión a eritrodermia, con posible desequilibrio del balance hidroelectrolítico, pérdida de la termorregulación y riesgo de infección secundaria y sepsis bacteriana (2). También se ha asociado en una ocasión con hipertensión gestacional (5).

Histológicamente se observa una pústula subcórnea acompañada de otros hallazgos típicos de psoriasis, acantosis, paraqueratosis, elongación de crestas interpapilares o papilomatosis. En los exámenes de laboratorio podemos encontrar leucocitosis, neutrofilia, VSG elevada, anemia ferropénica, hipoalbuminemia, disminución de la vitamina D, el calcio o el fósforo (6). Es primordial el seguimiento diario de los niveles de calcio de la paciente. Los cultivos del contenido de las pústulas y los hemocultivos son característicamente negativos.

La PPE se ha asociado también a un aumento de complicaciones prenatales, como crecimiento intrauterino retardado debido a insuficiencia placentaria, rotura prematura de membranas e incluso muerte fetal (1,2,3). Se ha descrito también un caso de asociación a un síndrome de hipoventilación central (7). Por lo tanto, el control tocológico ha de ser muy estrecho.

La PPE es una de las dermatosis potencialmente más graves durante el embarazo y, además, es

difícil de tratar. Lo más importante es el reconocimiento precoz y su tratamiento, para intentar evitar en lo posible las complicaciones tanto de la madre como del feto. El arsenal terapéutico está limitado por la teratogenicidad de algunos tratamientos. Los corticoides sistémicos constituyen la terapia de primera línea en la PPE. En los casos leves o iniciales puede ser suficiente con dosis inferiores a 30 mg/día. No obstante, en casos más severos se precisan dosis más altas, hasta de 60 a 80 mg/día (2).

La ciclosporina clásicamente se ha reservado para casos más graves o recalcitrantes, que no responden a corticoides sistémicos o por los efectos secundarios de estos (4,8), aunque posteriormente se ha considerado también como tratamiento de primera línea a dosis de 2-3 mg/kg/día, al igual que infliximab (2,4).

Hay pocos casos descritos del uso de agentes biológicos en la PPE. El más empleado y recomendado es el infliximab, aunque se prefiere limitar su uso a las primeras 30 semanas de embarazo (2,3,9). Otras opciones serían: adalimumab, ustekinumab y secukinumab (3).

La fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha y los antibióticos como las cefalosporinas se han empleado como tratamientos adyuvantes, cuando hay una pobre respuesta a los corticoides (4).

Los otros pilares del tratamiento son el control hidroelectrolítico de la embarazada, con suplementación de calcio y vitamina D si es preciso, y la monitorización fetal con el fin de detectar precozmente la pérdida de bienestar fetal y proceder en este caso a una cesárea electiva a tiempo, como en nuestro caso. La inducción del parto también puede ser una opción de tratamiento en caso de importante riesgo materno (2).

En el puerperio, se pueden emplear también metotrexato (10), PUVA y retinoides orales, aunque en este caso se desaconseja la lactancia materna (2).

En conclusión, la PPE es una dermatosis rara del embarazo, que debemos sospechar ante una erupción de pústulas estériles, para realizar un diagnóstico y tratamiento precoces, que eviten la alta morbilidad materno-fetal asociada a esta entidad.

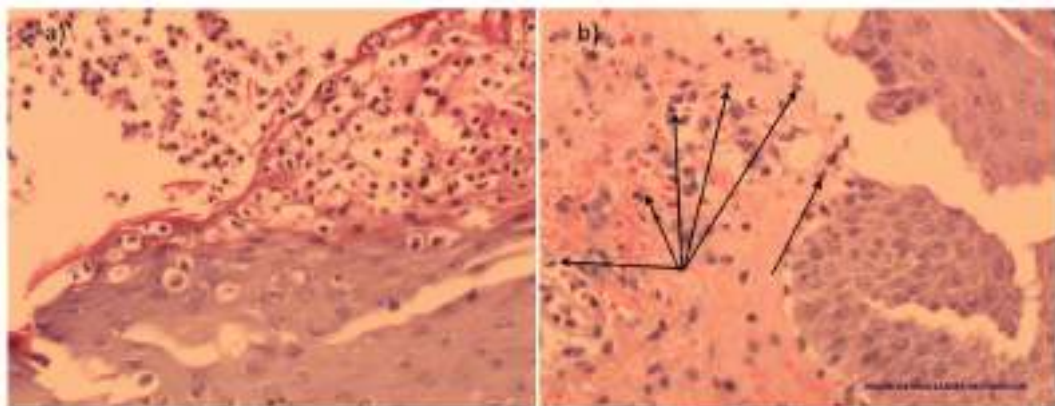
Figuras



- 1** Pequeñas pústulas sobre base eritematosa.



2 Erupción más marcada en pliegues.



3 Biopsia. H-E (x 200).

3.a Pústula espongiforme subcorneal conteniendo numerosos neutrófilos.

3.b Polimorfonucleares neutrófilos en dermis superficial y espongiosis.

Bibliografía

1-Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. Clin Dermatol.2006;24:101-4.

2-Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. Int J Womens Health.2018;10:109-15.

3-Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. Dermatol Res Pract. 2018 Apr 4;2018:5801280. doi: 10.1155/2018/5801280.

4-Yao X, Zhang X, Peng M, Wang H, Meng Y, Chen Y. A case of impetigo herpetiformis in which termination of pregnancy was required. J Int Med Res.2020;48(7):1-6.

5-Huang YH, Chen YP, Liang CC, Chang YL, Hsieh CC. Impetigo herpetiformis with gestational hypertension: A case report and literature review. Dermatology.2011; 222(3):221-4.

6-Fouda UM, Fouda RM, Ammar HM, Salem M, Darouti ME. Impetigo herpetiformis during the puerperium triggered by secondary hypoparathyroidism: a case report. *Cases J.* 2009 Dec 16;2:9338. doi: 10.1186/1757-1626-2-9338.

7-Doebelin B, Estival JL, Nau A, Dupin M, Combe-male P. Impetigo herpetiformis and Ondine curse. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132:559-61.

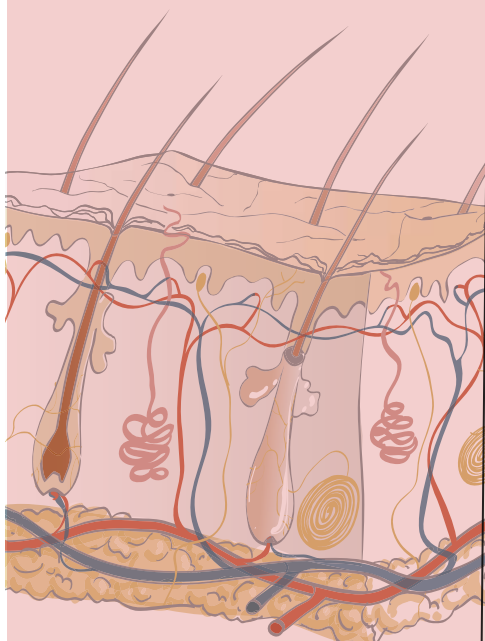
8-Lakshmi C, Srinivas CR, Paul S, Chitra TV, Kan-chanamalai K, Somasundaram LS. Recurrent impetigo herpetiformis with diabetes and hypoalbuminemia successfully treated with cyclosporine, albumin, insulin and metformin. *Indian J Dermatol.* 2010;55:181-4.

9-Puig L, Barco D, Alomar A. Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology.* 2010;220:71-6.

10-Cravo M, Vieira R, Tellechea O, Figueiredo A. Recurrent impetigo herpetiformis successfully treated with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:336-7.

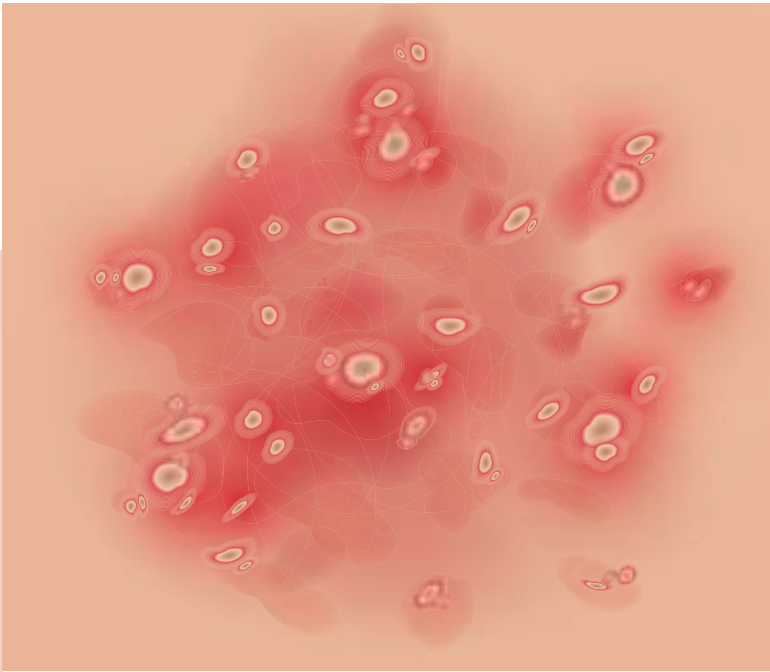
Psoriasis pustulosa severa en el embarazo

DESCRIPCIÓN DE UN CASO TRATADO CON CERTOLIZUMAB CON RÁPIDA RESPUESTA.



→ **Autores:**

Francisco Javier De la Torre Gomar
Javier Gimeno Castillo
Amaia Sáenz Aguirre
Pau Rosés Gibert



Introducción

Es bien conocido que el embarazo puede modificar el curso de la psoriasis y desencadenar brotes de psoriasis pustulosa (1,2).

Su manejo terapéutico puede ser complejo debido a la escasa evidencia científica disponible al respecto. Actualmente, está aprobado el uso del certolizumab pegol en el embarazo. Presentamos un caso de psoriasis pustulosa severa en una gestante con respuesta satisfactoria al mismo.

Es bien conocido que el embarazo puede modificar el curso de la psoriasis y desencadenar brotes de psoriasis pustulosa

Caso clínico

Mujer de 33 años con psoriasis en placas de más de 10 años de evolución tratada previamente con metotrexato y ciclosporina, suspendiéndose esta última tras quedar la paciente embarazada. Durante los primeros meses de gestación, presentó brotes que cursaban con lesiones eritematodescamativas localizadas en piernas que controlaba parcialmente con tratamientos tópicos (betametasona valerato, calcipotriol/dipropionato de betametasona), así como antihistamínicos y helioterapia.

En la semana 30 de gestación, mostró un llamativo empeoramiento, con desarrollo de placas eritematodescamativas distribuidas principalmente por abdomen, espalda, glúteos y extremidades inferiores. Asimismo, se apreciaban lesiones eritematodescamativas de morfología arciforme sobre las que se asentaban pústulas milimétricas en epigastrio y zona periumbilical. El índice PASI fue de 29.90, el PPSS de 6 y el BSA del 58.00%. Dada la gravedad del cuadro de la gestante se acordó iniciar tratamiento con certolizumab pegol.

Dos semanas después, la paciente refirió notable mejoría de las lesiones, que fue constatada en una revisión a las 4 semanas, objetivándose un índice PASI de 13.00, un PPSS de 2 y un BSA del 39.10 %. Hasta el momento, durante las 8 semanas de seguimiento de la paciente, la evolución clínica sigue siendo favorable con el tratamiento, no presentando nueva clínica ni incidencias en el control gestacional.

Discusión

La psoriasis en el periodo gestacional constituye un verdadero reto terapéutico debido a la falta de estudios evaluando los efectos de los diferentes tratamientos disponibles en mujeres embarazadas con psoriasis grave. En lo referente al uso de la terapia biológica, algunas revisiones nos indican un bajo riesgo de complicaciones en mujeres con psoriasis expuestas accidentalmente a fármacos biológicos durante el embarazo (3,4).

Entre ellos, destaca el certolizumab pegol, un anticuerpo anti-TNF que carece de fracción Fc (responsable de transferencia placentaria de inmunoglobulinas), presentando una transferencia transplacentaria mínima (4). Asimismo, series de casos en gestantes con diversas enfermedades inflamatorias crónicas que no interrumpieron tratamiento con certolizumab pegol durante su embarazo demostraron concentraciones del fármaco indetectables o mínimas en el neonato, no detectándose ninguna malformación congénita (5).

Por todo ello, presentamos el caso de una gestante con psoriasis pustulosa generalizada que mostró con una respuesta rápida a certolizumab pegol, presentando una respuesta PASI 50 a las 4 semanas del inicio de este.

Figuras



- 1** Clínica de la paciente a la semana 30 de embarazo. En las imágenes se aprecian lesiones eritematosas, con descamación superficial, localizadas principalmente en tronco y extremidades inferiores. La cabeza y cuero cabelludo se encontraban prácticamente sin lesiones. Estas lesiones se acompañaban de prurito. El índice PASI medido en este momento fue de 29.9 y el BSA del 58%.



- 2** Clínica de la paciente tras 4 semanas del inicio del tratamiento con certolizumab pegol. Se objetivó mejoría de las lesiones. En el tronco se apreciaba solamente mínimo eritema sin lesiones descamativas. A nivel de las extremidades inferiores persistían placas eritematosas con descamación y halo blanquecino perilesional. Subjetivamente la paciente refería control del prurito y buena tolerancia al tratamiento. El PASI medido en ese momento fue de 13.00 y el BSA del 39.10 %.

Bibliografía

1-Mizutani Y, Mizutani YH, Matsuyama K, Kawamura M, Fujii A, Shu E, et al. Generalized pustular psoriasis in pregnancy, successfully treated with certolizumab pegol. *J Dermatol.* 2020 Jul [cited 2021 Apr 29];47(7). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15355>

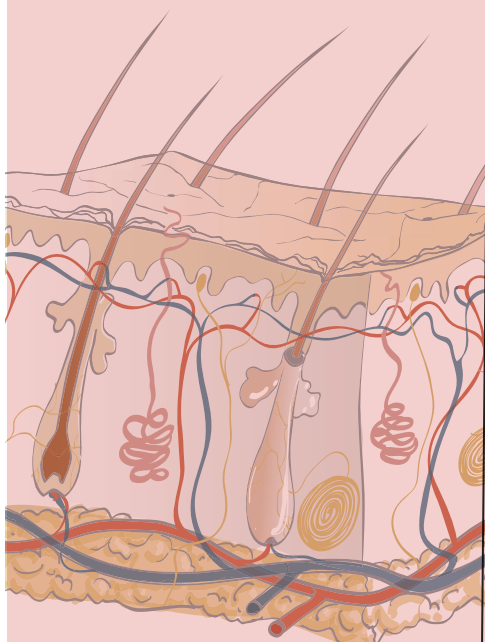
2-De Simone C, Caldarola G, Moretta G, Piscitelli L, Ricceri F, Prignano F. Moderate-to-severe psoriasis and pregnancy: impact on fertility, pregnancy outcome and treatment perspectives. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019 Jun;154(3):305–14.

3-Echeverría-García B, Nuño-González A, Dauden E, Vanaclocha F, Torrado R, Belinchón I, et al. Serie de casos de pacientes psoriásicas expuestas a terapia biológica durante el embarazo. Registro BIOBADA-DERM y revisión de la literatura. *Actas Dermo-Sifilográficas.* 2017 Mar;108(2):168–70.

4-Tirelli LL, Luna PC, Cristina E, Larralde M. Psoriasis and pregnancy in the biologic era, a feared scenario. What do we do now? *Dermatologic Therapy.* 2019 Nov [cited 2021 Apr 29];32(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.13137>

5-Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Mol-tó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018 Feb;77(2):228–33.

Manejo terapéutico individualizado en el paciente con psoriasis y trastorno bipolar



→ **Autores:**

Pedro Jesús Gómez Arias
Beatriz Baleato Gómez
Damián Moreno Mesa
Delia Díaz Ceca
Miguel Juan Cencerrado

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Salud mental
Trastorno bipolar
Litio
Valproico

Aporte

La psoriasis es una enfermedad que con frecuencia se asocia a otras patologías extracutáneas. En el ámbito de la Salud Mental, se ha relacionado con la presencia de depresión y ansiedad, siendo clara la relación de los brotes de psoriasis con momentos de estrés emocional o físico (1). El agravamiento de la patología cutánea producida por los fármacos empleados para el control del estado del ánimo en el trastorno bipolar es un inconveniente que requiere de un manejo multidisciplinar y del compromiso del paciente.



Introducción

En las consultas especializadas de Dermatología podemos prestar asistencia a pacientes con psoriasis extensa y en tratamiento con fármacos que dificultan su control, como el ácido valproico y el litio (estabilizadores del estado de ánimo empleados en el trastorno bipolar). Como opciones encontramos la intensificación del tratamiento para el control de la clínica cutánea o el cambio de la medicación eutimizante. El manejo dependerá del caso concreto, de la efectividad de ambos tratamientos y de la decisión consensuada entre los equipos de Dermatología y Salud Mental.

En las consultas especializadas de Dermatología podemos prestar asistencia a pacientes con psoriasis extensa y en tratamiento con fármacos que dificultan su control

Caso clínico

Varón de 42 años sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de obesidad (IMC 34) y trastorno bipolar en tratamiento con carbonato de litio 400 mg (5 comprimidos cada 48 horas), ácido valproico 333/145 mg (2 comprimidos cada 48 horas) y citalopram 20 mg (medio comprimido cada 24 horas). Esta combinación permitía un control adecuado los brotes de trastorno bipolar y era bien tolerada por el paciente, con muy buen cumplimiento terapéutico. Acude por empeoramiento de su psoriasis, que hasta entonces había controlado adecuadamente con tratamiento tópico con betametasona/calcipotriol en gel.

El día de su primera visita en Dermatología el paciente presentaba psoriasis extensa en placas con intensa queratosis de aspecto rupioide en espalda, abdomen, dorso de manos y cuero cabelludo (PASI<10, BSA>30, PGA 4) (Figura 1). Aportaba analítica general con hemograma, perfil hepático, renal, lípidos y serologías sin alteraciones significativas. Se inició fotoquimioterapia UVA con psoralenos orales que resultó ineficaz. Dado que no presentaba comorbilidad que contraindicaran el uso de metotrexato, y de acuerdo con el criterio de Salud Mental se inició este fármaco a 15 mg semanales por vía subcutánea, consiguiéndose un blanqueamiento completo del paciente tras 4 meses de tratamiento

(BSA 0, PASI 0) sin efectos adversos ni alteraciones del perfil analítico, con muy buena tolerancia. (Figura 2) La dosis se fue reduciendo progresivamente hasta su suspensión y permitió el control del paciente con tratamiento tópico.

En una visita sucesiva, nuestro paciente presentó un nuevo brote de psoriasis decidiéndose en este momento el inicio de adalimumab subcutáneo para el control a largo plazo de su patología, consiguiéndose en control de la misma sin recurrencia hasta la actualidad, evitando el uso continuado de medicación hepatotóxica. El paciente mantuvo el mismo tratamiento eutimizante durante todo el periodo de seguimiento, sin empeoramiento de su salud mental, no requiriendo ingresos ni atención urgente por este motivo.

Discusión

Muchos medicamentos se han relacionado con el desencadenamiento de brotes de psoriasis, como los beta-bloqueantes, los antipalúdicos de síntesis y los antiinflamatorios no esteroideos (2). El empeoramiento de la psoriasis descrita con el empleo de fármacos estabilizadores del estado del ánimo parece estar relacionada con el bloqueo de la vía del fosfatidil inositol inducida por el carbonato de litio, que produce un descenso del calcio intracelular. Este descenso estimula la proliferación del queratinocito, desencadenando el brote (3). También se han descrito brotes de psoriasis durante el tratamiento con ácido valproico, fármaco anticomicial que se emplea en el tratamiento del trastorno bipolar, en este caso, podría estar desencadenado por varios procesos como el descenso de los niveles de AMP cíclico en el queratinocito, una reacción de hipersensibilidad retardada o transformación a linfocitos disfuncionantes (4).

El carbonato de litio puede provocar empeoramiento de una psoriasis previamente conocida y controlada en el paciente o desencadenar brotes inducidos de novo, siendo esto último menos frecuente. En ambos casos, las placas constituyen la presentación clínica más frecuente. El inicio de la clínica puede

variar entre semanas y meses, siendo más precoz en los casos en los que el paciente tiene historia personal previa de psoriasis. En los pacientes con trastorno bipolar en tratamiento con litio, valproato o combinaciones de ambos medicamentos que presenten un brote de psoriasis extensa sintomática y con mala respuesta al tratamiento se debe sopesar la conveniencia de intensificar el tratamiento dirigido a la piel, frente a la necesidad de modificar el tratamiento eutimizante, reduciendo las dosis o cambiando por otro fármaco. Para ello debemos tener en cuenta tanto la gravedad de la clínica cutánea como el control de su patología psiquiátrica de base, así como la capacidad del paciente y de su entorno familiar y personal para identificar el empeoramiento de su psoriasis. También es conveniente evaluar su capacidad para manejar la medicación prescrita para ambos procesos.

En Dermatología, disponemos en la actualidad de opciones terapéuticas novedosas que ofrecen muy buena respuesta para psoriasis extensas y son compatibles con otros tratamientos, por lo que la suspensión de fármacos necesarios para el control del brote de trastorno bipolar por el empeoramiento de cuadros de psoriasis será, probablemente, cada vez menos necesaria (5).

Figuras



- 1** Psoriasis. Placas eritemato-descamativas, con escama blanquecina gruesa y adherente, en la espalda de un paciente en tratamiento con litio y valporato sódico para el control de su trastorno bipolar.



- 2** Mejoría de las lesiones tras cuatro meses en tratamiento con metotrexate 15 mg semanal subcutáneo.

Bibliografía

1-González-Parra S, Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermosifiliogr.* 2019 Jan-Feb;110(1):12-19. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.05.009.

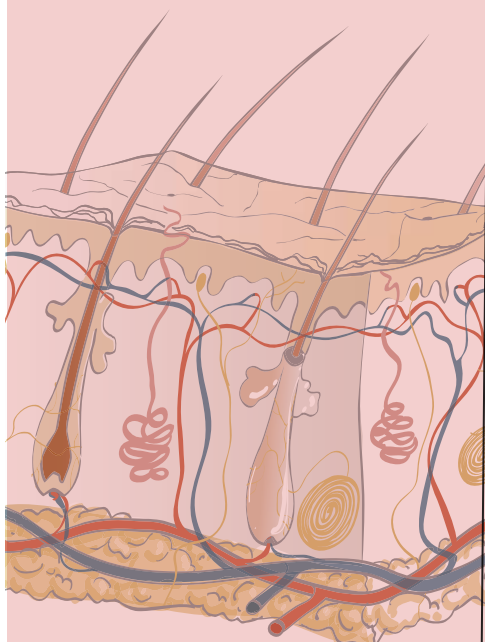
2-Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2017 Dec 7;7:87-94. doi: 10.2147/PTT.S126727. PMID: 29387611; PMCID: PMC5774610.

3-Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jan;3(1):32-8. PMID: 20725536; PMCID: PMC2921739.

4-Gul Mert G, Incecik F, Gunasti S, Herguner O, Altunbasak S. Psoriasiform drug eruption associated with sodium valproate. *Case Rep Pediatr.* 2013;2013:823469. doi: 10.1155/2013/823469. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24324909; PMCID: PMC3845398.

5-Jafferany M. Lithium and psoriasis: what primary care and family physicians should know. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2008;10(6):435-9. doi: 10.4088/pcc.v10n0602. PMID: 19287551; PMCID: PMC2644475.

Manejo de Psoriasis en placas con brote grave en contexto de infección por SARS-CoV2



→ **Autores:**

María Teresa Monserrat-García
Rocío Díaz-Moreno
Raquel Cabrera-Fuentes
José Bernabeu-Wittel
Julián Conejo-Mir-Sánchez

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
COVID-19
SARS-CoV2

Aporte

Presentamos un caso de psoriasis en placas, con brote grave, durante ingreso por COVID-19 y exponemos los datos e incógnitas actuales, en cuanto al impacto de la psoriasis, en el riesgo de infección por SARS-CoV2, así como gravedad del cuadro y el reto que supone, el manejo terapéutico en la actual situación de pandemia.

Introducción

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica con una alta prevalencia y con una expresión clínica enormemente variable. La psoriasis en placas, es el subtipo más frecuente. Es habitual que los pacientes presenten comorbilidades asociadas, siendo las más comunes la artritis psoriásica, hipertensión arterial (HTA), obesidad, síndrome metabólico, Diabetes Mellitus y la arterioesclerosis.

La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad altamente contagiosa producida por el SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), un nuevo virus de la familia Coronaviridae identificado en la ciudad de Wuhan en China en 2019, que se ha diseminado rápidamente al resto del planeta, causando una pandemia global, que actualmente ha afectado a más de 140 millones de personas.

En este complejo escenario en el que nos hallamos inmersos, el manejo terapéutico de la psoriasis y otras dermatosis inflamatorias graves que requieren tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor supone un enorme reto tanto en la decisión de inicio de tratamiento, como en el mantenimiento en los que ya lo reciben.

En este escenario, el manejo terapéutico de la psoriasis supone un enorme reto tanto en el inicio como en el mantenimiento del tratamiento.

Caso clínico

Varón de 74 años con psoriasis en placas de 15 años de evolución, manejado con tópicos y con metotrexate de forma discontinua en los últimos 10 años, con dosis acumulada de 1.6 gramos.

Como antecedentes de interés, destacan HTA, Diabetes Mellitus tipo 2, dislipemia mixta, esteatohepatitis no alcohólica, insuficiencia renal crónica. No refiere antecedente de neoplasia.

Realiza tratamiento domiciliario con amilorida, hidroclorotiazida, losartan, carvedilol, atorvastatina y ácido acetil salicílico.

Ingreso en noviembre de 2020 por neumonía bilateral por SARS CoV2 tratada con heparina de bajo peso molecular y dexametasona 6 mg durante 10 días. Evolución favorable desde el punto de vista respiratorio, aunque al alta persiste astenia intensa, alteración del equilibrio, disminución de la audición y bradicardia sinusal y bigeminismo que requiere ajuste de su tratamiento betabloqueante. Se realiza ecocardiografía que descarta cardiopatía estructural y constata una función sistólica dentro de la normalidad.

Desde el punto de vista cutáneo, el paciente presenta un empeoramiento progresivo de su psoriasis durante el ingreso hospitalario,

que progresa durante los meses posteriores al alta hospitalaria, presentando lesiones en tronco, glúteos, extremidades y en palmas, con PASI 10 (Figuras 1-3).

Se realiza analítica en la que destacan triglicéridos 457 mg/dl, colesterol HDL 26 mg/dl, CLD 55 mg/dl, glucosa 161 mg/dl, urea 42 mg/dl y creatinina 1.15 mg/dl. Se realiza ecocardiografía que descarta cardiopatía estructural y constata una función sistólica dentro de la normalidad.

Se realiza radiografía de tórax en la que no se aprecian infiltrados parenquimatosos ni otras anomalías relevantes, Mantoux e IGRA negativo, serología VIH y hepática negativa.

Ante la gravedad de las lesiones y la presencia de comorbilidades que contraindican el uso de fármacos sistémicos clásicos, se plantea inicio de terapia biológica. Dada la ausencia de cardiopatía que contraindique el uso de fármacos antiTNF, se decide inicio de adalimumab con la pauta de dosificación habitual, con dosis inicial de 80 mg seguida de 40 mg a semanas alternas.

Discusión

Presentamos un caso de psoriasis en placas en paciente con infección reciente por SARS CoV2, a raíz del cual presenta un empeoramiento tanto a nivel cutáneo como a nivel sistémico, con descompensación de sus comorbilidades.

Ha sido descrita la relación entre distintas patologías y el riesgo de desarrollar cuadro grave de COVID-19, como por ejemplo la HTA o la Diabetes Mellitus (1). Sin embargo, existen pocos datos acerca de enfermedades cutáneas que puedan comportarse como factores de riesgo.

La psoriasis es una de las patologías dermatológicas más frecuentes en pacientes con COVID-19, junto a los eccemas, las queratosis actínicas y las micosis superficiales, entre otras (2).

Se ha planteado la posibilidad de que la psoriasis aumente la susceptibilidad a presentar una forma más grave de infección COVID-19, aunque dicha hipótesis no ha sido demostrada. Entre los posibles factores implicados, se ha propuesto que la mayor frecuentación de centros sanitarios o el uso de inmunosupresores, tanto tópicos como sistémicos, puedan aumentar la vulnerabilidad ante la infección.

Por otro lado, se han descrito varios casos de exacerbación grave de psoriasis en pacientes con COVID-19, algunos con desarrollo de eritrodermia (3,4). Esto podría ser debido a varios factores. Por un lado, a la propia infección, ya que las infecciones tanto bacterianas como víricas, pueden contribuir al empeoramiento de la psoriasis.

Otro factor que podría influir es la interrupción de los fármacos inmunosupresores, ya que, aunque no existe evidencia suficiente sobre el riesgo potencial de sufrir un cuadro de mayor gravedad, la recomendación actual es suspender temporalmente dichos tratamientos hasta curación completa. Otros factores que podrían contribuir son el uso de corticoides sistémicos a altas dosis en pacientes con neumonía con criterios de gravedad y el estrés asociado al proceso infeccioso y/o al ingreso hospitalario.

Con respecto al manejo farmacológico sistémico de la psoriasis durante la pandemia por SARS CoV2, en la actualidad no disponemos de datos suficientes que relacionen los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores con un mayor riesgo de infección grave por COVID-19. No obstante, debemos sopesar cuidadosamente y de forma individualizada la relación beneficio-riesgo antes de iniciar cualquier tratamiento inmunosupresor y retirar/postponer la administración de dichos tratamientos en pacientes con infección activa, hasta la curación completa, según las recomendaciones actuales (5).

De los fármacos sistémicos clásicos, se consideran de elección durante la pandemia por su perfil de seguridad el acitretino y el apremilast, ya que no aumentan la susceptibilidad a las infecciones, aunque carecen de estudios específicos en COVID-19.

Con respecto a otros inmunosupresores clásicos de amplio espectro, como ciclosporina y metotrexate, no se disponen de estudios específicos en COVID-19. No obstante, son tratamientos que confieren un mayor riesgo global de infecciones en comparación con la población general. En cuanto al riesgo global de infecciones graves, según los datos del registro BIOBADA-DERM, es mayor en pacientes tratados con ciclosporina en comparación con metotrexate (RR 4,33, IC 95%, IC 2.27-8.24) (6).

Con respecto a los tratamientos biológicos anti-TNF, anti IL-12/23, anti IL-17 y anti IL-23, no se han detectado diferencias significativas en cuanto a tasas de casos positivos COVID-19 con respecto a la población general ni entre los distintos tipos (7). No obstante, a la espera de una evidencia científica más robusta, el impacto de los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores en la susceptibilidad al contagio o a desarrollar un cuadro de mayor gravedad del COVID-19 es desconocido, por lo que deben ser manejados con cautela.

Figuras



1

2



3



Bibliografía

1-Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.

2- Kutlu O, Metin A. Dermatological diseases presented before COVID-19: are patients with psoriasis and superficial fungal infections more vulnerable to the COVID-19? *Dermatol Ther.* 2020. DOI:10.1111/dth.13509

3-Nasiri S, Araghi F, Tabary M, Gheisari M, Mahboubi-Fooladi Z, Dadkhahfar S. A challenging case of psoriasis flare-up after COVID-19 infection. *J Dermatolog Treat.* 2020 Aug;31(5):448-449. doi: 10.1080/09546634.2020.1764904. Epub 2020 May 15. PMID: 32363967

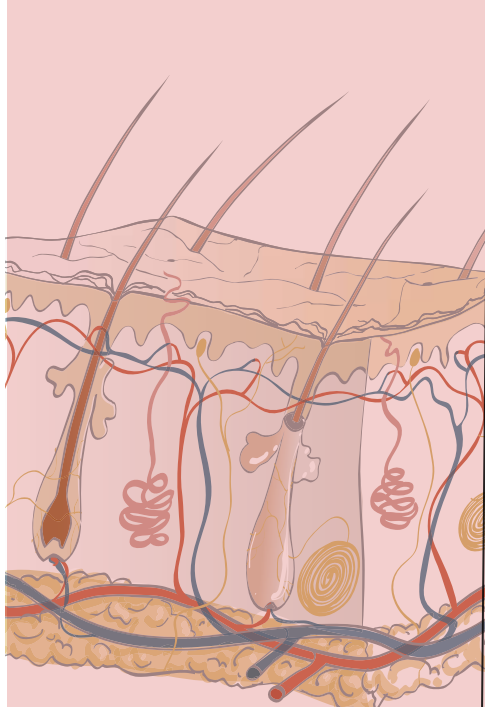
4-Ghalamkarpour F, Pourani MR, Abdollahimajd F, Zargari O. A case of severe psoriatic erythroderma with COVID-19. *J Dermatolog Treat.* 2020 Aug 4:1-3. doi: 10.1080/09546634.2020.1799918. Epub ahead of print. PMID: 32691645.

5-Elmas ÖF, Demirbaş A, Kutlu Ö, Bağcier F, Metin MS, Özyurt K, Akdeniz N, Atasoy M, Türsen Ü, Lotti T. Psoriasis and COVID-19: A narrative review with treatment considerations. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e13858. doi: 10.1111/dth.13858. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32686245; PMCID: PMC7323009.

6-Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017;137(2):313-321. doi:10.1016/j.jid.2016.08.034.

7-Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020 Sep;33(5):e13687. doi: 10.1111/dth.13687. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32458536; PMCID: PMC7283778

Tratamiento Biológico y COVID-19... que no cunda el pánico



→ **Autores:**

Laura Linares-González
Teresa Ródenas-Herranz
Jorge Juan Vega-Castillo
David Moyano-Bueno
Ricardo Ruiz-Villaverde

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
COVID-19
Sars-CoV2
Biólogos
Pandemia

Aporte

La expansión de la enfermedad provocada por SARS-CoV-2 ha traído consigo incertidumbre e inseguridad en el manejo de enfermedades crónicas como la psoriasis. Afortunadamente, el tiempo nos ha aportado experiencia y, con ella, recomendaciones en las que basar la toma de nuestras decisiones a la espera de evidencia futura consistente.



Introducción

Hemos sido testigos de la rápida propagación de una infección confirmada por primera vez en China en 2019 producida por un agente infeccioso viral desconocido hasta este momento. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y su enfermedad asociada (COVID-19) ha ocasionado una pandemia global y un importante problema de salud pública. El desconocimiento acerca de esta patología emergente ha dificultado enormemente la toma de decisiones relacionadas no sólo con los pacientes infectados por el propio virus sino también con aquellos pacientes que se suponían en especial riesgo de contraer la infección.

Presentamos el caso de un paciente con psoriasis grave que se encontraba en tratamiento biológico cuando se decretó el estado de alarma en nuestro país. Debido al miedo y falta de información existente, decidió abandonar la terapia sin consultar con su dermatólogo de referencia, provocando un brote de su enfermedad con repercusión a nivel físico y psicológico.

Caso clínico

Varón de 63 años con antecedentes personales más relevantes de hipertensión arterial, dislipemia y psoriasis moderada-grave (PASI >10) de 30 años de evolución. Tras varios tratamientos sistémicos con resultado clínico poco satisfactorio (metotrexate 15 mg/semana y ciclosporina 3 mg/kg/día), se inicia tratamiento con adalimumab biosimilar en octubre 2019, obteniendo buena respuesta sin efectos adversos. En su última revisión en enero 2020 se encontraba sin afectación cutánea (PASI 0) y se indicó continuar con tratamiento pautado hasta próxima revisión. Sin embargo, apenas dos meses más tarde, coincidiendo con la creciente incidencia de casos de COVID-19 en nuestro país y la declaración del estado de alarma, el paciente interrumpió el tratamiento de forma voluntaria sin consultar con personal sanitario y no acudió a las revisiones establecidas. Tras un año sin tratamiento, el paciente vuelve a consultar debido a un brote de psoriasis que le ocasiona importante prurito y ha afectado a su calidad de vida.



La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que presenta un curso crónico y heterogéneo

Discusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que presenta un curso crónico y heterogéneo, englobando un amplio espectro de patrones clínicos de pronóstico muy variable.

Los pacientes con psoriasis pueden desarrollar infecciones en relación a la propia enfermedad, a su tratamiento o independientemente de estas dos condiciones. La gravedad de la psoriasis y comorbilidades presentes en el paciente, tales como edad avanzada, diabetes mellitus y tabaquismo, constituyen factores predictores independientes de mayor riesgo de infección grave y las tasas de incidencia de infecciones respiratorias, tanto superiores como inferiores, se encuentran entre las más altas de los tipos de infección evaluados en pacientes con psoriasis (1,2).

El tratamiento inmunosupresor y biológico puede suponer un incremento en el riesgo de infecciones, sin embargo, este riesgo difiere según el tipo de medicación y el agente patógeno. Todavía existen pocos datos sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis y su riesgo de contraer infecciones en la práctica clínica real pero aquellos tratamientos biológicos que inhiben la IL-17, IL-12 y/o la IL-23 parecen tener estimaciones de riesgo inferiores en comparación con las terapias anti-TNF (2).

A pesar de lo que se pensaba en un principio, los datos disponibles sobre infecciones pasadas por virus de naturaleza similar al Sars-Cov-2 permiten sugerir que los pacientes inmunomodulados no tienen un mayor riesgo de manifestaciones graves y complicaciones de CO-

VID-19 en comparación con la población general. De este modo, a la espera de resultados de estudios epidemiológicos sólidos, los datos actuales, incluidos los de registros internacionales como PsoProtect, no han demostrado una mayor incidencia ni prevalencia de infección por SARS-CoV2 entre pacientes con psoriasis. Además, por lo general, el curso de la infección vírica no es peor en estos pacientes en comparación con el resto de la población (3,4). Con respecto al pronóstico de la enfermedad, no debemos olvidar la relación existente entre la obesidad, cuya asociación a la psoriasis es bien conocida y ha sido ampliamente descrita (5,6), y el mayor riesgo para desarrollar COVID-19 de forma grave y de fallecer por esta etiología (7). Esta interrelación en tres direcciones puede interferir en los datos pronósticos reales y debe tenerse en cuenta.

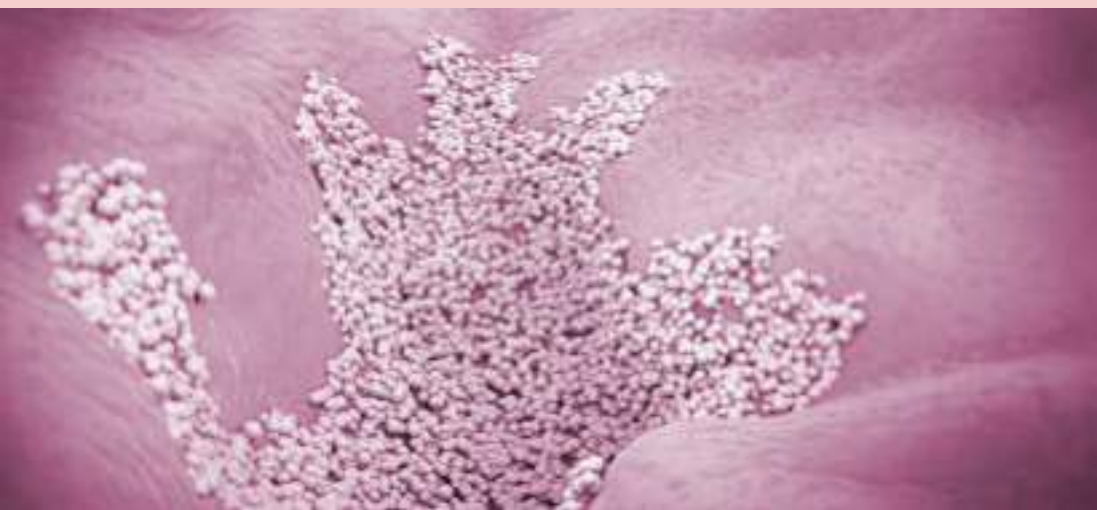
En cuanto al tratamiento biológico, actualmente no existe evidencia disponible para recomendar suspenderlo, siempre y cuando no coincida con infección activa, más aún sin consultar previamente con el dermatólogo (3, 8). Por supuesto, es fundamental la individualización y evaluación de cada paciente, haciendo hincapié en las características de su enfermedad, edad, preferencias personales y comorbilidades. En aquellos casos en los que se valore el inicio de un nuevo tratamiento de este perfil, debe valorarse la relación riesgo-beneficio de forma cuidadosa, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo en los que se prevé una evolución más grave de la COVID-19 (enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión grave, afectación hepática o renal, compromiso del sistema respiratorio, neoplasias malignas internas o hábito tabáquico) (9).

Para los pacientes con psoriasis en los que se diagnostique COVID-19, se recomienda suspender o postponer la administración de medicamentos inmunosupresores, incluyendo biológicos, mientras dure el periodo de actividad de la enfermedad y hasta confirmar la curación. Dicha recomendación coincide con las correspondientes fichas técnicas en las que se contraindica el

uso de estos fármacos concomitante a cualquier infección activa. Algunos autores recomiendan la suspensión de los inmunomoduladores durante dos semanas en caso de contacto con un paciente COVID-19 positivo considerando factores como la edad o las comorbilidades hasta confirmar o descartar la infección. En caso de test positivo asintomático se recomienda su suspensión durante 2 semanas (3,4,8).

Las interleucinas clave implicadas en la patogénesis de la psoriasis (TNF alfa, IL17 e IL23) no se han demostrado condicionantes en el curso de la infección vírica mientras que podrían estar implicadas en la aparición del estado de hiperinflamación relacionado con la gravedad de la infección. Por lo tanto, al menos desde un punto de vista patogénico, su inhibición específica no parece implicar un riesgo en el curso clínico de pacientes con inmunomoduladores específicos (10).

A día de hoy, continuamos aprendiendo acerca de cómo afecta la COVID-19 a pacientes con psoriasis y, a su vez, como la infección se ve modificada, o no, por los agentes inmunomoduladores. Por tanto, es lógico pensar que las recomendaciones en cuanto al manejo de estos pacientes son dinámicas y se encuentran sujetas a modificaciones en función de los nuevos datos que se vayan recogiendo al respecto. Independientemente de ello, los dermatólogos deben priorizar las medidas de prevención en la transmisión de esta infección, lo cual constituye la mejor acción posible dadas las consecuencias de esta enfermedad, y no olvidar, a pesar de las circunstancias, prestar atención a las diferentes dudas que puedan surgir en estos tiempos de incertidumbre.



Figuras



- 1 Imágenes clínicas del paciente tras un año sin tratamiento, recibidas mediante programa de teleconsulta del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Tabla

La psoriasis es una enfermedad crónica que requiere tratamiento para prevenir secuelas a largo plazo. Por tanto, es necesario considerar seriamente los riesgos, tanto físicos como psicológicos, de retrasar o interrumpir su tratamiento.

Los datos actuales no parecen proporcionar evidencia acerca de la existencia de un efecto adverso significativo de los tratamientos de la psoriasis sobre el riesgo de adquirir SARS-CoV-2 o de un peor resultado para COVID-19.

Se desconoce si la psoriasis por si sola es un factor de riesgo para adquirir el SARS-CoV-2 o para tener un peor resultado para la COVID-19. Sí que podemos afirmar que la psoriasis está fuertemente asociada con comorbilidades que han demostrado ser factores de riesgo independientes para un mal pronóstico de la COVID-19, de los cuales el más importante es la obesidad.

De cara a planificar los programas de vacunación, es necesario considerar el impacto de la terapia sistémica utilizada en la psoriasis en la efectividad y seguridad de la vacuna.

La telemedicina puede tener un papel importante que desempeñar en la atención médica de los pacientes con psoriasis bajo situaciones excepcionales pero debe evaluarse adecuadamente y comprender sus limitaciones.

- 1** Resumen de las recomendaciones del tratamiento de la psoriasis durante la pandemia. Modificado de IPC (International Psoriasis Council), disponible en: <https://www.psoriasis council.org>

Bibliografía

1-Takeshita J, Shin DB, Ogdie A, Gelfand JM. Risk of Serious Infection, Opportunistic Infection, and Herpes Zoster among Patients with Psoriasis in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2018;138(8):1726-1735.

2-Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):961-9.

3-Gelfand JM, Armstrong AW, Bell S, Anesi GL, Blauvelt A, Calabrese C, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force Guidance for Management of Psoriatic Disease During the Pandemic: Version 1. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Dec;83(6):1704-1716.

4-Baniandrés-Rodríguez O, Vilar-Alejo J, Rivera R, Carrascosa JM, Daudén E, Herrera-Acosta E et al; BIOBADADERM Study Group. Incidence of severe COVID-19 outcomes in psoriatic patients treated with systemic therapies during the pandemic: A Biobadaderm cohort analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Feb;84(2):513-517.

5-Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr & Diabetes*. 2012; 2, e54

6-Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the association between psoriasis and obesity: Current evidence and treatment considerations. *Current Obes Rep.* 2020; 9:165-178

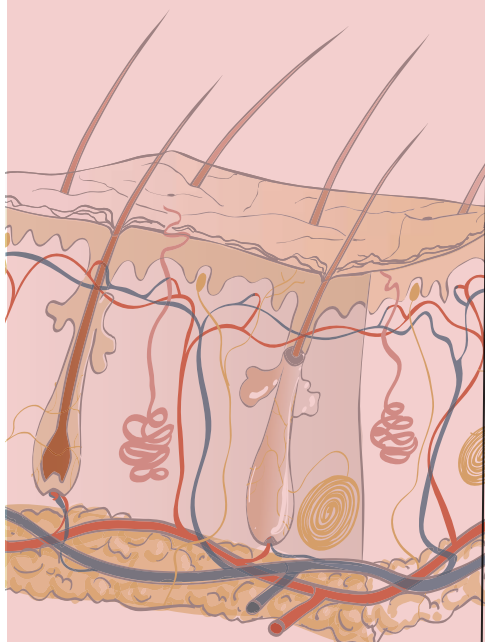
7-Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020; 71:896-897

8-Bashyam AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *J Dermatolog Treat.* 2020 Jun;31(4):317-318.

9-Wang T, Du Z, Zhu F, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* 2020

10-Li G, Fan Y, Lai Y, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-432

Psoriasis rupiácea en paciente joven



→ **Autores:**

Miguel Ángel Duarte-Ferrera
Francisca Silva-Clavería
Ana María Carrizosa-Esquivel
Noemí Eiris-Salvado

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Rupiácea
Guselkumab

Aporte

Las citoquinas implicadas en la patogenia de la psoriasis tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-12, IL-23 o IL-17 se han convertido en nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad. El bloqueo de estas vías fisiopatogénicas claves permite una alta efectividad incluso en afectaciones graves. En este contexto, presentamos un caso de psoriasis rupiácea resistente a múltiples tratamientos previos con excelente respuesta a guselkumab.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria inmunológicamente mediada crónica y recurrente, en la que la etiología es multifactorial, implicando tanto a factores genéticos como ambiental, con mínimas diferencias entre ellas y que suelen presentar una resistencia incrementada a los tratamientos habituales (4).

Clínicamente se caracteriza por placas eritematosas, descamativas, de escama plateada muy bien definidas y en ocasiones pruriginosas. Tradicionalmente se ha clasificado de acuerdo con los diferentes tipos morfológicos de las lesiones que incluyen psoriasis en placas, en gotas, psoriasis inversa, eritrodérmica y pustulosa, aunque puede variar dependiendo del momento e intensidad de la enfermedad. En este contexto, en ocasiones se encuentran formas graves hiperqueratóticas conocidas como psoriasis elefantiana, pseudocórnea, ostraícea y rupiácea, con mínimas diferencias entre ellas y que suelen presentar una resistencia incrementada a los tratamientos habituales (4).

Caso clínico

Paciente varón de 37 años que acude a nuestro servicio con un cuadro de psoriasis rupiácea de al menos 20 años de evolución. El paciente no presenta antecedentes de interés, salvo un hábito tabáquico de 10 cigarros/día. Normopeso respecto a la media.

Tratamientos previos no biológicos:

Uso tópico de corticoides +/- análogos de la vitamina D, fototerapia PUVA, ciclosporina, metotrexato y acitretino. Baños de coal-tar.

Tratamientos biológicos previos:

Ustekimumab pauta estándar, con buena respuesta inicial pero fallo terapéutico secundario a los 8 meses.

Adalimumab pauta estándar, con mala respuesta, necesitando adición de metotrexato 15 mg semanales para conseguir PASI 75, pero presentando fallo secundario finalmente tras 15 meses.



Ixekizumab pauta estándar, con fallo secundario a los 12 meses.

Secukimumab pauta estándar con fallo secundario a los 7 meses.

En este contexto el paciente presenta una psoriasis grave con intensa hiperqueratosis de inicio en antebrazos (Figura 1) (Figura 2) y estimándose un PASI 18.3, IGA 3 y DLQI 10 (Figura 3).

Se decide dada la refractariedad a los tratamientos sistémicos y biológicos previos inicio de guselkumab en pauta estándar (100mg semana 0, 100 mg semana 4 y posteriormente 100 mg cada 8 semanas) con excelente respuesta a los 28 días (PASI 0.3, IGA 1). Dada la buena respuesta al tratamiento durante 6 meses, se decide instaurar una pauta de guselkumab optimizada (100 mg cada 12 semanas). Tras 1 año de tratamiento con esta pauta, el paciente se mantiene estable, con PASI <1 y sin efectos secundarios reseñables.

Dentro de este nuevo grupo de fármacos biológicos, la alta tasa de eficacia de los inhibidores de la IL-23 (principalmente guselkumab y risankizumab) probablemente esté relacionada con el efecto ascendente sobre la vía de la citocina IL-23/IL-17

Discusión

Presentamos un paciente joven con psoriasis rupiácea desde la adolescencia que ha ido siendo tratado con todo el arsenal terapéutico existente en su momento y que inició la terapia biológica coincidiendo con el inicio del manejo de la misma por parte de los dermatólogos. Esto ha resultado en un buen reflejo de cómo han ido evolucionando estos tratamientos a lo largo de estos años.

El principal objetivo del tratamiento en psoriasis es bloquear la cascada fisiopatogénica inflamatoria. La terapia biológica ha supuesto un gran avance en el control y manejo de la enfermedad a corto y largo plazo. En poco más de una década múltiples fármacos que bloquean diferentes dianas terapéuticas se han incorporado a nuestro arsenal terapéutico, estando indicados en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden o no pueden ser tratados con fármacos sistémicos clásicos (5). En términos de eficacia, globalmente muestran resultados superiores a los fármacos sistémicos clásicos; este hecho, junto con una mayor tolerabilidad, menor toxicidad y su eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica (principal comorbilidad asociada a la psoriasis), explican el uso creciente de estas terapias. También presentan un perfil de seguridad más favorable que los tratamientos clásicos (6).

Los efectos adversos más frecuentes son leves y raramente condicionan la suspensión del tratamiento; sin embargo, se tiene que considerar la posibilidad de aparición de efectos adversos infrecuentes pero más importantes, atribuibles a la inmunosupresión. El tratamiento debe ser individualizado en función de la gravedad y extensión de las lesiones, del perfil beneficio-riesgo, preferencias del paciente y de la respuesta al tratamiento.

Dentro de este nuevo grupo de fármacos biológicos, la alta tasa de eficacia de los inhibidores de la IL-23 (principalmente guselkumab y risankizumab) probablemente esté relacionada con el efecto ascendente sobre la vía de la citocina IL-23/IL-17. La IL-23 despliega una acción clave en el desarrollo, crecimiento y actividad de las células patógenas Th/Tc17 y estimula la expresión de múltiples citocinas efectoras; así, su neutralización reduce la expresión tanto de la IL-17A como de otras citocinas como la IL-17F, la IL-21 y la IL-22 bloqueando así la reacción en su conjunto y optimizando con ello la respuesta al tratamiento a largo plazo. Es por esto que se están postulando como las mejores opciones en casos de psoriasis refractaria a otros tratamientos biológicos.

Figuras

1



2



1 y 2 Intensa hiperqueratosis en antebrazos.



3 Placas rupiáceas confluentes

Bibliografía

1-Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA. 2020 May 19;323(19):1945-1960. doi: 10.1001/jama.2020.4006. PMID: 32427307.

2-Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509. doi: 10.1056/NEJMra0804595. PMID: 19641206.

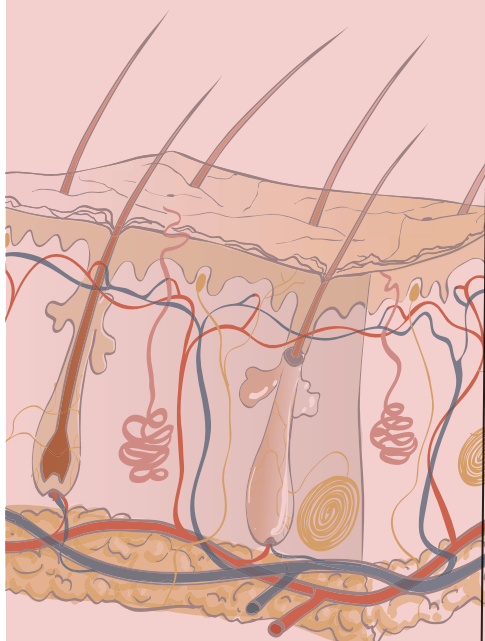
3-Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. Clin Exp Rheumatol. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S2-6. Epub 2015 Oct 15. PMID: 26472336.

4-Reinhart J, Willett M, Gibbs N. Ostraceous Psoriasis Presenting as Koebner Phenomenon in a Tattoo. J Drugs Dermatol. 2019 Aug 1;18(8):825-826. PMID: 31424715.

5-Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, Betts KA, Augustin M. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Mar 1;156(3):258-269. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.4029. PMID: 32022825; PMCID: PMC7042876.

6-Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, Goyal K, Fakharzadeh S, Calabro S, Chevrier M, Langholff W, You Y, Leonardi CL. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718. PMID: 25970800

Psoriasis severa de larga evolución en paciente obeso con fallo múltiple a tratamientos biológicos y “superrespuesta” a brodalumab



→ **Autores:**
Carlos Hernández Montoya

→ **Palabras clave:**
Psoriasis
Biológicos
Brodalumab
Síndrome metabólico
Superrespondedor

Aporte

Se presenta un caso de psoriasis grave con respuesta incompleta y fallo secundario a varios tratamientos biológicos previos, asociado a obesidad severa y síndrome metabólico incompleto, con excelente respuesta a brodalumab.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica con manifestaciones cutáneas prominentes que afecta aproximadamente al 2% de la población. Muchos pacientes no responden adecuadamente a las terapias actuales o reciben un tratamiento insuficiente, y pocos pacientes logran una remisión completa con los tratamientos disponibles. La psoriasis se asocia con una serie de comorbilidades, que incluyen artritis psoriásica, depresión y enfermedades cardiovasculares (1).

La familia de citocinas interleucina IL 17 juega un papel importante en la patogénesis de la psoriasis. IL 23 induce la expansión de las células T auxiliares 17 y las células inmunitarias innatas, que a su vez producen IL 17A, IL 17C e IL 17F. Estas citocinas están elevadas en las lesiones cutáneas psoriásicas. brodalumab, es un anticuerpo completamente humano que se une al receptor de la IL-17 (IL-17RA) y, por tanto, bloquea la señalización mediada por IL-17 habiendo demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave (2).

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica con manifestaciones cutáneas prominentes que afecta aproximadamente al 2% de la población.

Caso clínico

Varón de 49 años con psoriasis severa, de años de evolución. Entre sus antecedentes personales destaca DM tipo II para la cual, había recibido tratamiento con metformina, glicazida, exenatida, estando actualmente con Metformina/ Canagliflozina y Semaglutida; hiperlipemia en tratamiento con estatinas; obesidad con IMC de 38 y perímetro abdominal de 124. El paciente además presenta una artropatía psoriásica de predominio periférico, diagnosticada hace 5 años y que ha sido tratada con los mismos fármacos empleados para el control de su afectación cutánea, además de AINE's.

El paciente, a lo largo de los años de evolución de su enfermedad, ha seguido tratamiento sistémico clásico con MTX, ciclosporina, acitretino...presentando siempre respuestas parciales, no llegando prácticamente en ningún momento a alcanzar un PASI <5. Con la aparición de los fármacos anti TNF, comenzó tratamiento con etanercept, con respuesta parcial inicial pero, con pérdida secundaria de eficacia que obligan a sucesivos cambios terapéuticos. De esta forma, el paciente realiza tratamiento con infliximab, adalimumab e ustekinumab de forma consecutiva. La respuesta inicial a infliximab fue prometedora ya que, el paciente consigue alcanzar un PASI >90 con PASI absolutos <3 durante más de un año pero, lentamente se va produciendo una pérdida secundaria de eficacia, correlacionada con la existencia de anticuerpos neutralizantes y niveles infraterapéuticos del fármaco en sangre.

Con ustekinumab a dosis de 90 mg, se consigue un control parcial de su enfermedad (PASI 3-5) durante varios años pero, la aparición de nuevos biológicos di-

rigidos a nuevas dianas terapéuticas, nos llevan a ser más ambiciosos en nuestras expectativas de respuesta y plantear tratamiento con brodalumab.

De esta forma, el paciente comienza el tratamiento a dosis estándar presentando un respuesta completa (PASI 100) a las 6 semanas y, manteniéndose dicha respuesta hasta hoy (semana 48). Así mismo, hay que destacar la desaparición de la clínica articular que, hasta ese momento, había sido tratada con MTX y AINE's, no necesitando en este momento ningún tratamiento adicional.

Dada la excelente respuesta al tratamiento se decide realizar una desintensificación a 8 semanas y valorar evolución.

Discusión

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria que afecta aproximadamente al 2% de la población general. Aparte del espectro clínico de manifestaciones cutáneas, las alteraciones inmunitarias encontradas en los pacientes con psoriasis también producen alteraciones sistémicas que ayudan a entender las diferentes comorbilidades que asocia.

Muy importantes son comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión y la dislipemia (incluidos en los criterios diagnósticos de síndrome metabólico), el hígado graso no alcohólico o la obesidad.

La obesidad, pero también el índice de masa corporal (IMC) o la circunferencia en centímetros de caderas y cintura, son factores independientes de riesgo de psoriasis. En el caso del IMC, el riesgo de padecer psoriasis aumenta con los diversos incrementos de dicho índice. Un metaanálisis de 16 estudios observacionales encontró una asociación entre ambas enfermedades, con datos similares corroborados en estudios transversales posteriores. Aunque la obesidad es un factor incluido dentro del llamado síndrome metabólico, que también está incrementado en los pacientes con psoriasis, mostrando incluso una correlación directa con la superficie corporal afecta, la obesidad es el factor que muestra una asociación más fuerte con la psoriasis de todos los implicados en dicho síndrome metabólico.

Así, los pacientes con mayores IMC tienen más frecuencia de psoriasis y, como hemos visto antes, la obesidad se asocia tanto con la incidencia como con la pre-

valencia y la gravedad de la misma. Por otra parte, la obesidad está asociada a una menor eficacia del tratamiento con agentes anti-TNF y es un predictor de riesgo de discontinuación de diversos tratamientos biológicos (3)..

Dado que el eje interleucina (IL) 17 / IL 23 está implicado en la patogenia de la psoriasis, la inhibición de IL 17 ha surgido como una estrategia terapéutica importante para el tratamiento de la psoriasis.

Brodalumab, un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina (Ig) G2 completamente humano producido en células de ovario de hámster chino (CHO), se une selectivamente al receptor A de IL 17 humano (IL 17RA) e inhibe las actividades biológicas de IL 17A, IL 17C , heterodímeros IL-17E, IL-17F e IL-17A / F.

Brodalumab está aprobado actualmente para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes adultos y se administra sc a una dosis de 210 mg en las semanas 0, 1 y 2 de tratamiento, seguida de 210 mg una vez cada 2 semanas (Q2W) (2).

En este caso, la respuesta a brodalumab fue completa a la semana 6 y, mantenida prácticamente al año de tratamiento (superrespondedor), en un paciente con una obesidad severa y con fallo previo a varios biológicos. Por tanto, se propone a brodalumab como un biológico con un buen perfil de eficacia , cuya respuesta esperada puede no verse tan influenciada por el peso del paciente, como pudiera ocurrir con fármacos dirigidos a otras dianas terapéuticas. Así mismo, y como indican algunos estudios, puede ser una buena alternativa en pacientes no naïve con varios biológicos previos, con una respuesta esperada muy similar a pacientes naïve.

Figuras



1 Previo a tratamiento con brodalumab



2 6 semanas de tratamiento con brodalumab

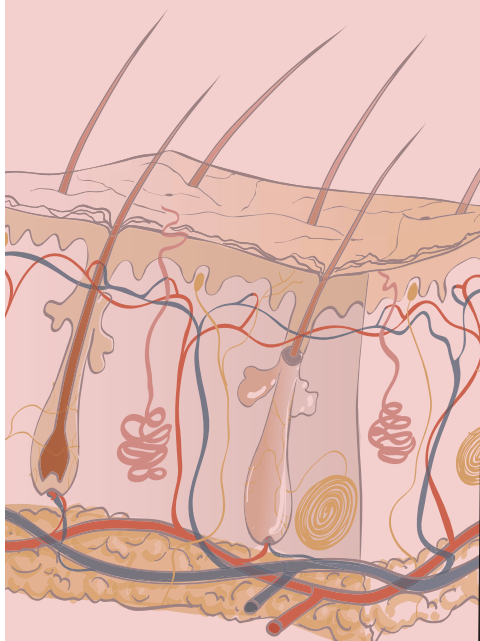
Bibliografía

1-Gudjonsson JE, élder JT. Psoriasis: epidemiología. Clin Dermatol 2007;25:535-46.

2-Papp KA, Reich K, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2016 Aug;175(2):273-86.

3-Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Salgado-Boquete L, Obesity: A risk factor for psoriasis and COVID-19. Actas Demosifiliogr. 2021; 112(6):489-94

Psoriasis grave en paciente con síndrome de Down y obesidad tratada con éxito con guselkumab



→ **Autores:**

María del Rocío Díaz Moreno
Raquel Cabrera Fuentes
María Teresa Monserrat García
Julián Conejo-Mir Sánchez
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire

→ **Palabras clave:**

Obesidad
Síndrome de Down
Guselkumab

Aporte

Se presenta el caso de una paciente con Síndrome de Down y obesidad mórbida con una psoriasis severa con mala respuesta a fármacos sistémicos clásicos y aclaramiento total con guselkumab mantenido en el tiempo.

Introducción

El síndrome de Down es una enfermedad genética en la que se detecta una prevalencia de sobrepeso y obesidad dos a cuatro veces mayor que en la población general (1). Por otra parte, la psoriasis y sus comorbilidades están siendo reconocidas como una enfermedad sistémica de base inflamatoria, destacando la frecuente asociación que presenta con obesidad y síndrome metabólico (2). Los pacientes con síndrome de Down obesos tienen por tanto mayor riesgo de padecer psoriasis, la cual puede ser extensa y de difícil control. Presentamos el caso de una paciente con estas características en la que finalmente se consiguió un aclaramiento total de su psoriasis con guselkumab.

El síndrome de Down es una enfermedad genética en la que se detecta una prevalencia de sobrepeso y obesidad dos a cuatro veces mayor que en la población general

Caso clínico

Paciente mujer de 21 años con antecedentes personales de síndrome de Down y obesidad mórbida (120 kg, IMC 46) diagnosticada de psoriasis a los 15 años.

En enero de 2010 es remitida a consulta de dermatología por su médico de familia debido a empeoramiento de su psoriasis que hasta la fecha había mantenido controlada con tópicos. En el momento de la consulta la paciente presenta una psoriasis severa, encontrándose prácticamente en eritrodermia, por lo que se inicia tratamiento con ciclosporina a 300 mg diarios (2,5 mg/Kg), con buena respuesta. A los ocho meses, tiene un nuevo brote y se aumenta la dosis de ciclosporina a 400 mg diarios (3,3 mg/Kg). En los controles analíticos realizados la función renal se mantiene preservada y las cifras de tensión arterial son normales. Hasta marzo del 2011, continúa controlada con ciclosporina y se reduce nuevamente la dosis a 300 mg diarios, y posteriormente, a 200 mg diarios (1,7 mg/Kg).

En septiembre de 2012 acude a urgencias de dermatología por importante rebrote (SCA 70%, PASI 50), por lo que se vuelve a aumentar la dosis a 400 mg diarios. Debido al tiempo que la paciente lleva en tratamiento con ciclosporina y que continúa sin estar controlada (SCA 25%, PASI 20), necesitando altas dosis para ello, se introduce metotrexato oral y se pauta retirada progresiva de ciclosporina. La adherencia al tratamiento y el seguimiento es irregular, en ocasiones la paciente no toma la medicación y aún con dosis teóricas de 15 mg semanales de metotrexato, la psoriasis no se llega a controlar del todo.

En abril de 2016, coincidiendo con un episodio de trombosis venosa profunda, presenta importante empeoramiento (SCA 80%, PASI 58) y se decide iniciar terapia biológica

con secukinumab. Sin embargo, la paciente no acude a revisión en las próximas visitas y no vuelve a consulta hasta seis meses después. Persiste con brote importante de lesiones (SCA 60%, PASI 18), pero refiere mejoría significativa tras pérdida de 20 kg de peso. La respuesta a secukinumab es buena y la paciente se mantiene con niveles de PASI 2-4. No obstante, presenta fallo a secukinumab a los dos años, con empeoramiento progresivo (SCA 25%, PASI 15; (Figura 1), por lo que en septiembre de 2019 se suspende y se cambia a guselkumab. La respuesta a guselkumab es muy rápida y se consigue un aclaramiento total (PASI 0, Figura 2) que se mantiene en la actualidad tras un año y medio de tratamiento.

Discusión

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente. Distintos estudios han demostrado alteraciones en el sistema inmune de estos pacientes y aumento del estrés oxidativo en los tejidos, con disminución en el número y función de linfocitos, envejecimiento prematuro y mayor predisposición a sufrir enfermedades autoinmunes, infecciones o malignidad hematológica. Este estado inmunocomprometido y proinflamatorio se ha relacionado igualmente con el aumento de incidencia de enfermedades dermatológicas de base autoinmune e inflamatoria (3,4,5). Algunos autores han hipotetizado que la desregulación del sistema del interferón gamma (IFN- α) en esta población de pacientes (mayores niveles séricos y mayor sensibilidad a IFN- α) aumenta su predisposición a padecer psoriasis (6,7). Además, el 33-71% de individuos con síndrome de Down son obesos (1), presentando un mayor índice de masa corporal los individuos más jóvenes y de sexo femenino, como nuestra paciente. La mayor prevalencia de obesidad en estos pacientes se ha explicado por distintos factores: trastornos endocrinos, alteraciones neuropsiquiátricas, apnea obstructiva del sueño - presente en casi la totalidad de individuos con síndrome de Down - y un estilo de vida inadecuado, con menor actividad física y hábitos dietéticos no saludables (1).

Existe evidencia de que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la psoriasis, compartiendo con esta el estado inflamatorio crónico (8). El tejido adiposo es un tejido endocrino que secreta activamente numerosos mediadores (citocinas proinflamatorias, hormonas y ácidos grasos) cuya secreción alterada en la obesidad promueve un estado proinflamatorio e induce la proliferación de células Th17, claves en la patogénesis de la psoriasis (8). La severidad de la psoriasis es mayor en pacientes obesos y la respuesta a fármacos se ve disminuida en estos, con mayor pérdida de eficacia (2,8). Por ello, los pacientes con síndrome de Down que además presenten obesidad mórbida tendrán mayor probabilidad de sufrir una psoriasis severa y de difícil manejo.

Asimismo, hay que considerar las limitaciones para tratar a estos pacientes con obesidad y, en muchos casos con síndrome metabólico, con los fármacos sistémicos clásicos (metotrexato, ciclosporina, acitretino), ya que el riesgo de efectos adversos es elevado, así como la falta de respuesta o pérdida de eficacia al fármaco, necesitando un abordaje diferente. Por ejemplo, se ha demostrado que la pérdida de peso mejora significativamente la respuesta a la ciclosporina (8) y en este caso pudimos constatar una mejoría de la psoriasis tras pérdida de peso significativa.

En nuestra paciente tuvimos finalmente que recurrir a la terapia biológica para conseguir un adecuado control de la enfermedad, ya que con los fármacos clásicos la respuesta fue siempre limitada: presentó fallo a ciclosporina y a metotrexato, con necesidad de altas dosis para mantenerla controlada. Además, es importante considerar el contexto sociofamiliar de estos pacientes y cómo este puede repercutir en el seguimiento de la enfermedad y la adherencia terapéutica. En nuestro caso, la paciente faltó en numerosas ocasiones a sus revisiones y no se pudo realizar una adecuada retirada de ciclosporina y tratamiento con metotrexato, manteniendo una adherencia irregular a este último.

La hiperproducción de TNF- α por el tejido adiposo en pacientes obesos explica que los inhibidores de TNF- α sean menos efectivos en esta población y además pueden inducir una ganancia de peso por alteración en la secreción de leptina (8). En nuestra paciente, para obtener una respuesta rápida, efectiva y mejorar también la adherencia terapéutica, se inició tratamiento con un inhibidor IL-17, secukinumab, con el que obtuvimos buena respuesta inicial, pero con fallo secundario a los 2 años. En cambio, la administración de un inhibidor IL-23, guselkumab, en el que la respuesta al mismo es independiente del peso del paciente (9,10) y con una posología aún más sencilla que la de secukinumab, nos permitió conseguir una adherencia adecuada y una remisión completa de la psoriasis mantenida en la actualidad. El excelente perfil de seguridad de guselkumab (9) hace que sea un candidato ideal para tratar la psoriasis de pacientes con síndrome de Down, especialmente si estos son obesos y, por tanto, tienen un alto riesgo cardiovascular y de otras comorbilidades.

Figuras



1 Antes de iniciar tratamiento con guselkumab.



2 Tras un mes y medio en tratamiento con guselkumab

Bibliografía

1-Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamzé R, Vialard F, Movassat J, Janel N. Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together? *Biomedicines*. 2021 Feb 22;9(2):221.

2-Paroutoglou K, Papadavid E, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Deciphering the Association Between Psoriasis and Obesity: Current Evidence and Treatment Considerations. *Curr Obes Rep*. 2020 Sep;9(3):165-178.

3-Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2001 Jul-Aug;5(4):289-93.

4-Mariyath O R, Pinto J. Unstable psoriasis in Down's syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003; 69:61-63.

5-Rork JF, McCormack L, Lal K, Wiss K, Belazarian L. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatr Dermatol*. 2020 Sep;37(5):811-816.

6-Marmon S, De Souza A, Strober BE. Psoriasis and Down syndrome: a report of three cases and a potential pathophysiologic link. *Dermatol Online J*. 2012 Jun 15;18(6):13.

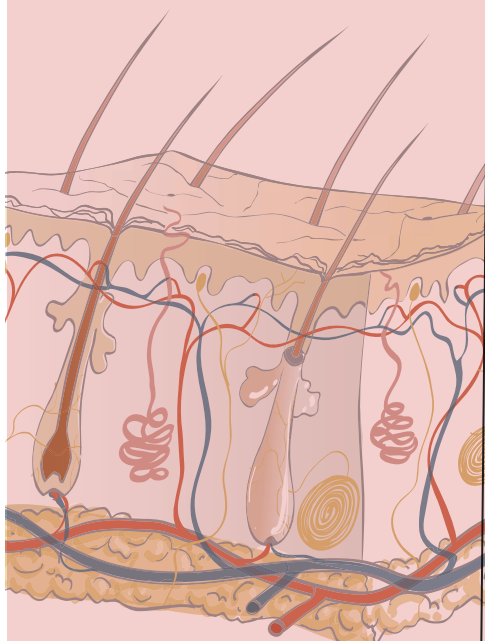
7-Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, Pandey A, Jackson LP, Cabral JM, Smith KP, Liggett LA, Gomez EB, Galbraith MD, DeGregori J, Espinosa JM. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife*. 2016 Jul 29;5: e16220.

8-Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-639.

9-Ruiz-Villaverde R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Armario-Hita JC, Pérez-Gil A, Galán-Gutiérrez M. Guselkumab: Mid-term effectiveness, drug survival, and safety in real clinical practice. *Dermatol Ther*. 2021 Mar;34(2): e14798.

10-Reich K, Puig L, Szepietowski JC, Paul C, Lacour JP, Tsianakas A, Sieder C, Rissler M, Pour-nara E, Orsenigo R. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the randomized, open-label OPTIMISE study. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):304-315.

Respuesta a apremilast en paciente con brote de psoriasis y liposarcoma retroperitoneal



→ **Autores:**
Fátima G. Moreno-Suárez

Aporte

El caso ilustra el manejo óptimo de un brote extenso de psoriasis con apremi-
last oral en un paciente con liposarco-
ma retroperitoneal.



Introducción

Los pacientes con psoriasis parecen tener un riesgo ligeramente superior a la población general de desarrollar algunos tipos de neoplasias, particularmente carcinoma espinocelular, linfoma, cáncer de pulmón y cáncer vesical. Asimismo, son varios los estudios que se han llevado a cabo sobre el riesgo de desarrollo de neoplasia durante el tratamiento con fármacos biológicos o moléculas como apremilast, sin embargo apenas hay evidencias en la literatura sobre la utilización de estos fármacos en pacientes con antecedente oncológico reciente.

Las escasas referencias disponibles muestran datos favorables en cuanto a seguridad y eficacia del tratamiento con biológicos o apremilast en pacientes con psoriasis moderada-grave a pesar de neoplasia vigente. Los fármacos con una diana distinta al factor de necrosis tumoral alfa, presentarían un perfil de seguridad más favorable en pacientes oncológicos, frágiles o de edad avanzada al causar menos inmunosupresión, aunque serán necesarios más estudios para determinar la seguridad a largo plazo de estos tratamientos en estos grupos de pacientes.

Los pacientes con psoriasis parecen tener un riesgo ligeramente superior a la población general de desarrollar algunos tipos de neoplasias, particularmente carcinoma espinocelular, linfoma, cáncer de pulmón y cáncer vesical

Caso clínico

Varón de 56 años de edad con antecedentes personales de psoriasis en placas y artritis psoriásica periférica controlada con metotrexate 10 mg subcutáneo/semanal durante 3 años.

En 2019 es diagnosticado de liposarcoma desdiferenciado de retroperitoneo con áreas fibromixoides y de mixofibrosarcoma, por lo que discontinuó tratamiento con metotrexate y siguió tratamiento quirúrgico y ciclos de doxorubicina 75 mg/m². En febrero de 2020 debido a recidiva multicéntrica, precisó cirugía radical con procedimientos de peritonectomía y metastectomías hepáticas y se pautó manejo adyuvante con Eribulina, tras el 6º ciclo con este quimioterápico, desarrolló un brote severo de psoriasis generalizada con importante afectación palmoplantar y ungueal que le causaba un importante menoscabo en su calidad de vida (Figura 1A, 1B, 1C, 1D).

Teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente, que en el momento del diagnóstico del brote de psoriasis se encontraba en remisión clínica de su enfermedad oncológica pero en tratamiento con ciclos de eribulina, se decide inicio de apremilast oral 2 comprimidos cada 12 h según ficha técnica. Al mes de tratamiento es notable la mejoría del cuadro, lográndose una desaparición de las lesiones de forma completa a las 16 semanas de tratamiento (Figura 2A, 2B, 2C).

Discusión

Los pacientes con formas graves de psoriasis y neoplasia concomitante suponen un reto terapéutico, ya que su manejo no está estandarizado. A pesar del incremento del uso de los fármacos biológicos o apremilast en psoriasis, no se disponen de datos de uso en los casos en los que los pacientes presenten malignidad asociada. Cuando la calidad de vida de los pacientes con psoriasis se ve comprometida, el beneficio del tratamiento con fármacos biológicos puede justificar los riesgos incluso en pacientes con neoplasia. Recientemente, Kahn et al. mostraron resultados eficaces y seguros del tratamiento con biológicos o apremilast oral en 16 pacientes con historia de neoplasia activa.

Apremilast es un inhibidor de la 4 fosfodiesterasa intracelular que modula la producción de una gran variedad de mediadores inflamatorios implicados en la psoriasis. Este mecanismo de acción no parece causar inmunosupresión asociada con incremento potencial de infecciones oportunistas o tumores. En el caso de nuestro paciente, la utilización de apremilast consiguió una remisión completa de las lesiones de psoriasis y fue compatible con el tratamiento de eribulina que seguía por el liposarcoma retroperitoneal que padecía.

Tras 6 meses de seguimiento el paciente se encuentra controlado de sus lesiones cutáneas y en remisión clínica de su proceso oncológico. De este modo, se puede plantear la utilización de apremilast oral como un fármaco con buen perfil de seguridad en casos de pacientes con anteceden-

tes de neoplasia o neoplasia vigente que requieran tratamiento activo de su psoriasis. No obstante, se requieren estudios clínicos con un mayor número de casos que revisen el manejo de pacientes oncológicos con psoriasis moderada-severa para así optimizar el manejo clínico en estas situaciones.

Figuras



1



2

Bibliografía

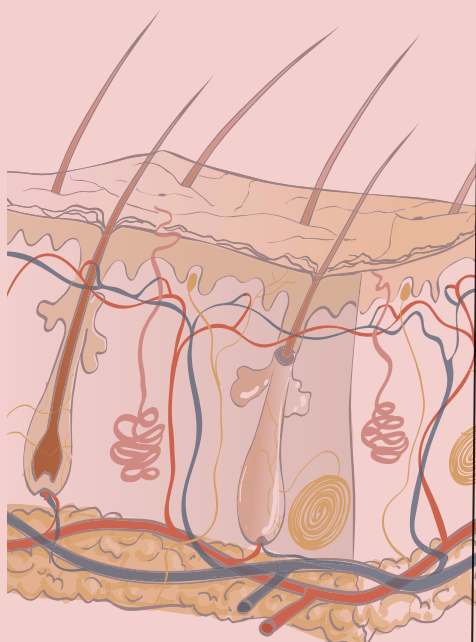
1-Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *JAMA Dermatol.* 2020 Apr; 156(4): 421–429.

2-Kahn J.S, Casseres R.G, Her M.J, et al. Treatment of psoriasis with biologics and apremilast in patients with a history of malignancy: a retrospective chart review. *J Drugs Dermatol.* 2019;18(4):387-390.

3-Garcia-Doval I, Descalzo MA, Mason KJ, et al. Cumulative exposure to biologics and risk of cancer in psoriasis patients: A meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, United kingdom and Republic of Ireland. *Br J Dermatol.* 2018;0-2. doi: 10.1111/bjd.16715.

4-Del Rosso et al. Oral apremilast for the treatment of plaque psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(9):43–48.

Astenia y adenopatías en una paciente con psoriasis palmar tratada con metotrexate



→ **Autores:**

Beatriz Espadafor López
Carlos Cuenca Barrales
Pablo Díaz Calvillo
Juan Angel Rodríguez Pozo
Salvador Arias Santiago

→ **Palabras clave:**

Linfoma de Hodgkin
Psoriasis
Anti-TNF α
Metotrexate

Aporte

La psoriasis se ha asociado con un pequeño incremento del riesgo de desarrollo de neoplasias, entre ellas, del linfoma de Hodgkin, independientemente de la gravedad de la psoriasis. Algunos de sus tratamientos sistémicos, inmunosupresores o biológicos, también se han relacionado con la aparición de procesos linfoproliferativos.



Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica muy frecuente, con muchas comorbilidades asociadas, entre ellas, la de aumento del riesgo de neoplasias, que probablemente se explique por el papel de la inflamación crónica en su patogenia o incluso por algunos de los fármacos empleados en su amplio arsenal terapéutico.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica muy frecuente, con muchas comorbilidades asociadas, entre ellas, la de aumento del riesgo de neoplasias

Caso clínico

Una mujer de 48 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y hernias discales consultó por placas eritematosas y descamativas de años de evolución en las palmas de las manos, que le limitaban en sus actividades de la vida diaria. Con corticoide tópico obtenía remisión parcial, pero recidivaban en poco tiempo. Había sido diagnosticada de psoriasis vulgar veinte años antes, pero en ese momento sus placas se localizaban mayoritariamente en las palmas, y en menor medida, en las plantas. No refería sintomatología articular diferente a una lumbociatalgia que padecía desde hacía un año y que atribuía a un traumatismo previo. Era tratada en la unidad del dolor con: oxicodona, pregabalina, dexketoprofeno y paracetamol. A la exploración presentaba de forma simétrica y bilateral en las palmas, placas bien delimitadas, eritematosas, con hiperqueratosis y algunas fisuras. No mostraba afectación plantar, ni de zonas de extensión ni uñas, pero sí eritema y descamación leve en cuero cabelludo. Las pruebas complementarias incluyeron un hemograma y bioquímica con perfil lipídico, hepático y renal, PCR y VSG, que fueron normales.

El HLAB27, las serologías a VIH, VHB, VHC y VHA y quantiferon, también negativos. Se indicó vacunación de la hepatitis A y B, gripe y neumococo, y se inició tratamiento con propionato de clobetasol en pomada en cura oclusiva, con posterior sustitución por tacrolimus tópico, y metotrexate 10 mg semanales junto a ácido fólico. El control clínico y analítico a los 3 meses fue muy bueno. Sin embargo, a los 6 meses, aunque las palmas permanecían blanqueadas y no había elevación de reactantes de fase aguda, acudió con lesiones de rascado en MMSS e II, sudoración nocturna y mucha astenia, sin fiebre ni pérdida de peso. A esto asociaba dificultad a la deambulación con molestias articulares en trocánter izquierdo, codo derecho y hombro izquierdo.

Aportaba una ecografía articular de este último que mostraba fragmentación del troquíter con rotura contigua de fibras tendinosas articulares del tendón supraespinoso. A la exploración

no había signos flogóticos articulares, pero destacaba el crecimiento rápido de adenopatías supraclaviculares derechas, induradas de hasta 2-3 cm, así como en las axilas, de menor tamaño y excoriaciones de rascado en miembros (Figuras 1 y 2). Se confirmaron tres formaciones adenopáticas significativas en la región supraclavicular derecha con ecografía y posteriormente con un PET-TAC que describía varios focos hipermetabólicos correspondientes a adenopatías en territorios: supraclaviculares derecha, axilares derechas, mama interna bilaterales, grasa pericárdica y ángulo cardiofrénico, sugerentes de actividad linfoproliferativa Deauville 4/5. Se realizó biopsia de la piel, con cambios anatomopatológicos de rascado en el contexto de prurigo, y de las adenopatías, que confirmaron el diagnóstico de infiltración por Linfoma de Hodgkin (LH) subtipo Esclerosis nodular grado I, con inmunohistoquímica para el virus de Epstein-Barr negativo. Clasificado como Estadio IIB localmente avanzado/enfermedad precoz desfavorable (más de tres territorios afectados, sintomatología B y linfopenia asociada) según Score NCCN/EORTC (1). Se retiró el metotrexate y se inició el esquema de quimioterapia ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) del que lleva actualmente dos ciclos con buena tolerancia y sin empeoramiento de la psoriasis, que se mantiene con corticoides tópicos.



Discusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel frecuente, que afecta al 2-3% de la población. Puede tener un importante impacto en la calidad de vida, incluso aunque el área afectada sea mínima, como las palmas, por generar limitaciones físicas, psicológicas y laborales que pueden ser muy incapacitantes. Existen diversos tratamientos sistémicos aprobados para su uso en psoriasis moderada/grave: fototerapia con radiación ultravioleta A, B o B de banda estrecha, psoralenos con radiación ultravioleta A, agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexate y acitretino) y agentes biológicos. La introducción de estos últimos supuso una revolución, permitiendo obtener blanqueamientos y mejorías a largo plazo sin el riesgo de toxicidad organoespecífico que limitaba el uso de los clásicos. En los últimos años, se ha reconocido la asociación de la psoriasis con varias comorbilidades que la han llevado a la consideración de una enfermedad sistémica de afectación predominantemente cutánea: artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular, depresión y un mayor riesgo de neoplasias, en concreto, la psoriasis se ha asociado a un incremento de LH (2,3). Se ha postulado que el desarrollo de linfomas podría deberse a la fisiopatología (por el estado inflamatorio subyacente), a los tratamientos empleados, inmunosupresores sistémicos o las terapias biológicas, o a una combinación de ambos (4). El metotrexate es un inmunosupresor que actúa mediante la inhibición reversible de la enzima dihidrofolato reductasa, muy usado en enfermedades autoinmunes y dermatosis. Se han publicado casos de síndromes linfoproliferativos tras su uso crónico, pero no

a una dosis tan baja y tan poco tiempo como en nuestro caso. Una revisión sistemática reciente concluye que no hay datos suficientes para asociar el riesgo (5,6).

Muchos estudios han evaluado el riesgo de malignización y de trastornos linfoproliferativos en pacientes con psoriasis tratados con terapias biológicas (anti-TNF α y anti-IL12/23), y a pesar de haber demostrado que son seguras y bien toleradas, continúa siendo controvertido su potencial carcinogénico, del que sólo ha podido demostrarse para el cáncer cutáneo no melanoma (7). El TNF α es un citocina que interviene sobre el ciclo celular en procesos como la apoptosis, la inflamación y la respuesta inmune e innata, además es clave es el control de neoplasias e infecciones. Por ello, el empleo de fármacos anti-TNF α hace que pierda control sobre la replicación y que exista cierta predisposición al crecimiento tumoral (8).

No existen guías o protocolos de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada o grave que experimentan una neoplasia sólida o hematológica durante su seguimiento o que desarrollen metástasis o recurrencia de una neoplasia previa. Aunque las directrices españolas de tratamiento de psoriasis no dejaban claro cómo debían ser tratados estos pacientes, se contraindicaba el uso de tratamientos inmunosupresores como la ciclosporina o el metotrexate, y no se recomendaba el uso de las terapias biológicas hasta tener un periodo libre de enfermedad de al menos 5 años de la neoplasia (3,8). Las alternativas terapéuticas en estos paciente con comorbilidad oncológica eran los tratamientos tópicos, la fototerapia, el acitretino y el apremilast, inhibidor de fosfodiesterasa 4 que se postula como una alternativa segura y moderadamente eficaz (9). En publicaciones más recientes, sin embargo, se ha sugerido que los biológicos podrían mantenerse como tratamiento con un buen perfil de seguridad a pesar del diagnóstico de una neoplasia, bajo consentimiento informado y aprobación del equipo oncológico, pero se necesitan más datos a largo plazo para sustentarlo (10).

Figuras



1 Adenopatías supraclaviculares derechas.



2 Prúrigo nodular y excoriaciones residuales

Bibliografía

1-National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. Version 3.2018. April 16, 2018.

2-Trafford A, Parisi R, Kontopantelis E, Griffiths C, Ashcroft D. Association of psoriasis with the risk of developing or dying of cancer. A systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2019; 155:1390-1403.

3-Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, de la Cueva, P, Lafuente-Urrez RF. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013 I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. Actas dermosifogr. 2013; 104:694-709.

4-Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194–2201.

5-Khopkar U, Bhor U. Hodgkin's lymphoma in a patient of psoriasis treated with long-term, low-dosis methotrexate therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:379-82.

6-Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:88–92.

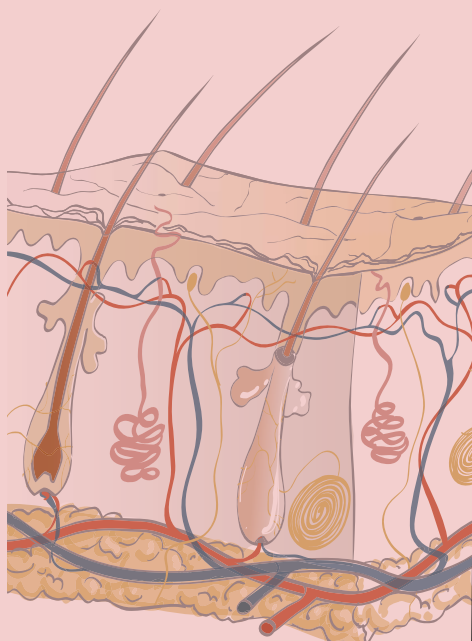
7-Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biologic therapies: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2018;178:103–13.

8-Garcia-Rabasco A, Sanchez-Carazo JL, Esteve A. Etanercept and neoplasms. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:88–96.

9-Cuenca C, Espadafor B, Ruiz-Carrascosa JC, Ruiz-Villaverde R. Apremista en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en pacientes oncológicos. *Piel*. 2019;34:375-384.

10-Patel S, Patel T, Kerdel FA. The risk of malignancy or progression of existing malignancy in patients with psoriasis treated with biologics: Case report and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2016;55:487–93.

Excelente respuesta a ixekizumab en un paciente con psoriasis grave refractaria a múltiples tratamientos sistémicos



→ **Autores:**

José Antonio Llamas Carmona
Irene López Riquelme
Alberto Andamoyo Castañeda
Daniel Jesús Godoy Díaz
Leandro Martínez Pilar

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Artritis psoriásica
Ixekizumab

Aporte

Presentamos un caso de psoriasis grave con afectación articular, refractario a múltiples tratamientos sistémicos que ha presentado una excelente y rápida respuesta a ixekizumab a nivel cutáneo y buena respuesta a nivel articular, pese a no haber conseguido respuesta con otro fármaco anti IL17.



Introducción

La prevalencia mundial de psoriasis se encuentra en torno al 2%. En la mayoría de los casos, los tratamientos tópicos son suficientes para el control de la enfermedad, sin embargo, algunos pacientes requieren el uso de terapia sistémica, incluyendo fármacos biológicos para conseguir un buen control. En aislados casos existen pacientes con psoriasis refractaria a múltiples tratamientos, convirtiéndose en un reto terapéutico.

En la mayoría de los casos, los tratamientos tópicos son suficientes para el control de la enfermedad, sin embargo, algunos pacientes requieren el uso de terapia sistémica, incluyendo fármacos biológicos para conseguir un buen control

Caso clínico

Varón de 36 años entre cuyos antecedentes personales destaca que es obeso, así como fumador de 5 cigarros al día desde hace 10 años. En seguimiento por parte de Dermatología por psoriasis en placas diagnosticada en el año 2000 junto con artritis psoriásica, en seguimiento por reumatología.

Durante este tiempo, ha recibido múltiples tratamientos para la psoriasis de forma progresiva tanto tópicos como sistémicos, incluyendo metotrexate, ciclosporina, etanercept, ustekinumab, infliximab y secukinumab con buena tolerancia por parte del paciente, pero con escasa eficacia, sin lograr un buen control de la enfermedad.

En julio de 2019, estando en tratamiento con metotrexate subcutáneo 20 mg/semanal y secukinumab 300 mg/mensual, presentaba unos valores de PASI 25, BSA 80 y DLQI 13 (Figura 1).

Dada la falta de respuesta del tratamiento tanto a nivel cutáneo como a nivel articular se decide conjuntamente con reumatología suspender secukinumab e iniciar tratamiento con ixekizumab, manteniendo la misma dosis de metotrexate. Así, se inició tratamiento con ixekizumab 160 mg subcutáneo en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12. A los 3 días, el paciente refiere mejoría notable de las lesiones, obteniendo un blanqueamiento completo de las mismas a las 3 semanas del inicio, así como de la artritis periférica. En la última visita de control (marzo 2021) el paciente continuó con PASI 0 y con una mejoría significativa de la sintomatología articular, niega efectos secundarios del fármaco con buena tolerancia y adherencia al mismo (Figura 2).



Discusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica en cuya etiopatogenia interviene una marcada predisposición genética combinada con factores desencadenantes ambientales como traumatismos, infecciones o medicamentos, entre otros (1).

Clínicamente, la lesión característica es una placa eritematosa bien delimitada con escamas grisáceas en superficie. Su distribución puede ser localizada o generalizada siendo las zonas predilectas el cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la región presacra, así como las manos y los pies (1,2).

A nivel histológico aparece una hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis de la epidermis, vasos tortuosos y dilatados junto con un infiltrado predominantemente linfocitario.

Clásicamente, se ha considerado que la psoriasis estaba provocada por una alteración en los queratinocitos, pero hoy en día se sabe que los linfocitos T juegan un papel en la patogenia de esa enfermedad (3). El estudio de las subpoblaciones de linfocitos T e interleucinas, ha permitido la aparición de todo un arsenal terapéutico con distintas dianas, para el control de esa enfermedad (4). Ixekizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une con alta afinidad y de forma específica a la IL-17A. La elevación de esa interleucina, juega un papel en la patogenia de la psoriasis al promover la activación y proliferación de los queratinocitos. Por lo tanto, ixekizumab al neutralizar la IL-17A, inhibe esa proliferación y ha demostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave (5).

Figuras



- 1 Placas psoriasiformes generalizadas durante el tratamiento con secukinunab y metotrexate, mal control.



- 2** Blanqueamiento completo de las lesiones a las 3 semanas de iniciar tratamiento con ixekizumab.

Bibliografía

1-Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(10):911- 917.

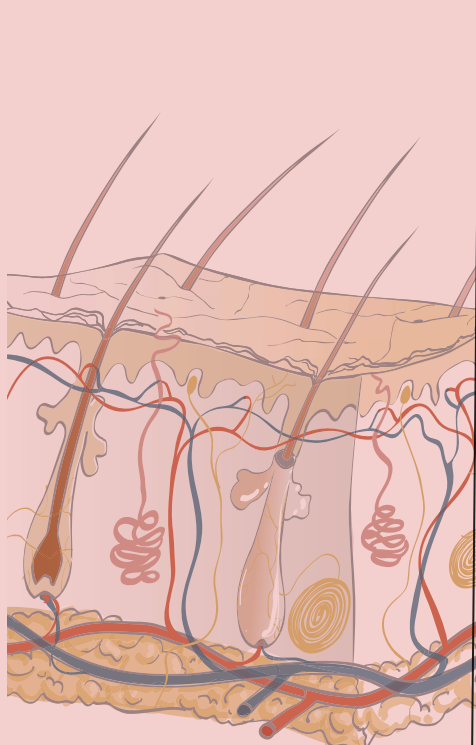
2-Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-994.

3-Frischknecht L, Vecellio M, Selmi C. The role of epigenetics and immunological imbalance in the etiopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11:1759720X19886505.

4-Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, Trost J, Riaz IB, Kurtzman DJB. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatolog Treat. 2018;29(6):569-578.

5-Craig S, Warren RB. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: up-to-date. Expert Opin Biol Ther. 2020;20(6):549-557

Tildrakizumab, psoriasis y enfermedad de Paget



→ **Autores:**

Román Barabash Neila¹
Juan Carlos Hernández Rodríguez¹
Mercedes Morillo Andújar¹
Julián Conejo-Mir Sánchez^{1,2}
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire¹

→ **Palabras clave:**

Psoriasis inversa
Enfermedad de Paget
Tildrakizumab

1 Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

2 Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. Sevilla, España.

Aporte

Se presenta un caso novedoso de tratamiento con tildrakizumab como terapia biológica eficaz, en una paciente con psoriasis inversa moderada-grave asociada a una neoplasia de carácter recidivante.

Introducción

La enfermedad de Paget extramamaria con afectación vulvar es una entidad infrecuente en la que es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial, tanto al inicio del tratamiento, como a lo largo de su evolución con otras dermatosis. La psoriasis inversa es una de las principales dermatosis crónicas a tener en cuenta en dicho diagnóstico diferencial. Presentamos un caso de psoriasis inversa grave con afectación vulvar tratado con éxito con tildrakizumab, lo que permitió además, mantener un seguimiento adecuado de la enfermedad de Paget vulvar.

La enfermedad de Paget extramamaria con afectación vulvar es una entidad infrecuente en la que es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 47 años que fue derivada a las consultas de Dermatología desde Oncología Ginecológica. Entre los antecedentes personales destacaban una psoriasis en placa con predominio de afectación inversa en pliegues submamario y vulvar, y una enfermedad de Paget extramamaria con afectación vulvar (EPV). Debido a la EPV, había sido intervenida quirúrgicamente en dos ocasiones, la primera vez mediante una vulvectomía simple con márgenes amplios, y en una segunda ocasión se había intervenido la recidiva de la EPV. Ante la aparición de una segunda recidiva de su enfermedad la paciente fue derivada para valorar tratamientos no quirúrgicos de la EPV.

A la exploración destacaba la coexistencia de eritema y exulceración a nivel de labios menores de forma bilateral, además de lesiones eritemato-descamativas propias de psoriasis en región vulvar. También, se apreciaban placas eritemato-descamativas en región occipital y región sacra, y placas eritematosas brillantes en ambos pliegues submama-rios y pliegue interglúteo.

Las lesiones propias de EPV precisaron tratamiento con 3 ciclos repetidos imiquimod 5% en crema, off-label, de forma paliativa, con desaparición de las lesiones desde el punto de vista clínico e histológico. A su vez, la psoriasis en placa con afectación inversa, se controló durante años con tratamiento tópico con calcipotriol-betametasona en gel y fototerapia.

Nueve años después, la paciente consultó en la Unidad de Dermatología Genital con gran afectación de la región vulvar por lesiones de psoriasis tipo inverso moderado-grave. A la exploración, se apreciaban placas eritemato-descamativas y fisuración de predominio en labios mayores, en la región afectada previamente por la EPV (Figura 1.a). Además, se observaban placas eritematosas brillantes, con descamación fina en pliegue submamario (Figura 2.a) e interglúteo. Esta nueva exacerbación de las lesiones de psoriasis inversa, producía una intensa limitación funcional e importante repercusión emocional en la paciente.

Durante este tiempo, la paciente había mantenido un buen control las lesiones de psoriasis en placa con afectación inversa, sin recidiva alguna de las lesiones de EPV. Sin embargo, la afectación severa por lesiones de psoriasis inversa obligó a comenzar tratamiento sistémico con 1 inyección semanal de 15 mg de metotrexato. Dos meses después tras el inicio de la medicación, fue necesario disminuir la dosis a 10 mg semanal, debido a mala tolerancia. En este contexto de disminución de dosis, consultó de nuevo por exacerbación de las lesiones en pliegues, con afectación intensa del cuero cabelludo, conducto auditivo externo, pliegue interglúteo, subma-

mario y región vulvar (PASI 12).

Ante la mala evolución de las lesiones propias de psoriasis inversa a pesar de haber realizado múltiples tratamientos tópicos y sistémicos, y la dificultad para el seguimiento adecuado de la enfermedad de Paget por la coincidencia de la localización de las lesiones en región vulvar, se decidió iniciar tratamiento con tildrakizumab según ficha técnica. A las 12 semanas de la administración de la primera inyección del fármaco, la paciente presentó una respuesta eficaz, con disminución del prurito y mejoría notable de las lesiones a nivel vulvar (Figura 1.b) y submamario (Figura 2.b), mostrando una escala PASI igual a 1.



Discusión

La enfermedad de Paget se clasifica en función de la afectación mamaria o extramamaria. La variante mamaria, suele asociarse a carcinoma ductal de mama y es más frecuente en mujeres postmenopáusicas. Según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad de Paget extramamaria supone una neoplasia epitelial tipo adenocarcinoma, originada a partir de las células madres pluripotenciales de la unidad pilosebácea (foliculo-glándula sebácea-glándula apocrina). La localización más común es la vulva, seguida de la región perianal, escroto, pene y axilas. En cuanto a la clínica, comienza como una placa de aspecto eritematoso de crecimiento indolente, con bordes bien definidos, descamación fina, excoriaciones, exulceraciones y liquenificación (1, 2).

La EPV puede mimetizar diversas entidades dermatológicas entre la que se encuentran el liquen simple crónico, la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica o la psoriasis inversa (3). La psoriasis inversa es una variedad de psoriasis en placa que afecta a los pliegues corporales, sobre todo la axila, la región anogenital y los pliegues submamarios. Aunque esta puede afectar a porcentajes limitados de la superficie corporal, produce un importante detrimento de la calidad de vida, sobre en la localización genital (4). En caso de duda diagnóstica será necesario realizar una biopsia cutánea, que debe realizarse tan pronto como sea posible y con una profundidad suficiente para detectar la potencial invasión.

El caso clínico actual muestra la afectación de las lesiones de psoriasis inversa moderada-grave en la región afectada e intervenida en varias ocasiones por EPV. Este hecho dificultaba de forma notable la realización de un seguimiento adecuado de la paciente, pudiendo mimetizar posibles recidivas de la EPV.

La escisión quirúrgica con márgenes amplios o la cirugía micrográfica de Mohs son la primera línea de tratamiento de la EPV. En estos casos, la recidiva suele ser la norma debido a la extensión subclínica de la enfermedad. Otros estudios en la literatura científica, han implementado como estrategia terapéutica off-label la terapia fotodinámica, imiquimod 5%, 5-fluorouracilo en crema, láser de CO₂, o la combinación de varias terapias. En cualquier caso, es crucial llevar a cabo una monitorización estrecha durante largos periodos de tiempo, dado que las recaídas son frecuentes con cualquier opción terapéutica (3). Por este motivo, dado que la afectación de psoriasis inversa moderada-grave refractaria dificultaba el seguimiento de la EPV y producía gran limitación funcional, se decidió iniciar tratamiento con tildrakizumab.

Tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal aprobado en la Unión Europea y EE.UU. para el tratamiento de la psoriasis en placa, cuya diana es la subunidad p19 de la IL-23. Esta es una citoquina reguladora que juega un papel esencial en la patogenia de la psoriasis. Reich et al. (5) ha demostrado recientemente una baja tasa de incidencia asociada a la exposición a tildrakizumab, de infecciones graves, neoplasias, cáncer cutáneo no melanoma, melanoma y efectos cardiovasculares mayores, comparables a las de placebo. Toda esta información pone de manifiesto que no existe un mayor riesgo de aparición de estos eventos con el tratamiento con tildrakizumab, motivo por el que fue elegido como terapia biológica a emplear en este caso.

Figuras



1a

1b

- 1** Placas eritemato-descamativas y fisuración en labios mayores, afectación basal (izquierda). Mejoría 12 semanas post-tildrakizumab (derecha).



2a

2b

- 2** Placas eritematosas brillantes con mínima descamación que afectan de forma bilateral a ambos pliegues submarios, afectación basal (izquierda). Aclaramiento de las lesiones 12 semanas post-tildrakizumab (derecha)

Bibliografia

1-Carton I, Lebreton M, Tesson C, Henno S, Lavoué V, Levêque J, et al. Paget's disease of the vulva: A challenge for the gynaecologist. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021; 50(1).

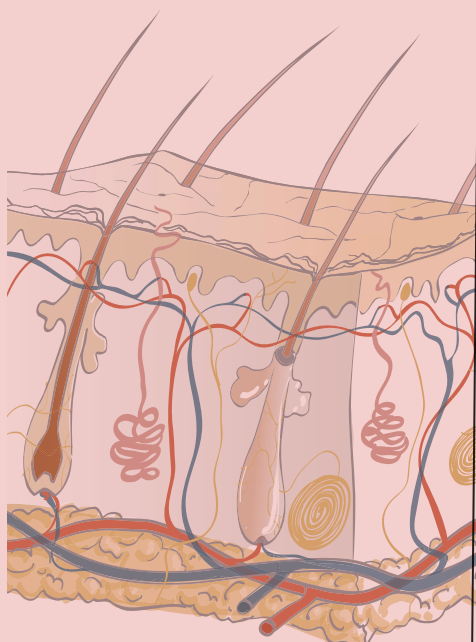
2-Cai Y, Sheng W, Xiang L, Wu X, Yang H. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: The clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. *Gynecol Oncol.* 2013; 129(2):412–6.

3-Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(2):225–31.

4-Micali G, Verzi AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse psoriasis: From diagnosis to current treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019; 12:953–9.

5-Reich K, Warren RB, Iversen L, Puig L, Pau-Charles I, Igarashi A, et al. Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3):605–17.

Tratamiento con secukinumab en paciente con psoriasis pustulosageneralizada y neoplasia gástrica



→ **Autores:**

Mercedes Morillo Andújar¹
Juan Carlos Hernández Rodríguez¹
Román Barabash Neila¹
Julián Conejo-Mir Sánchez^{1,2}
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire¹

→ **Palabras clave:**

Psoriasis pustulosa generalizada
Neoplasia
Secukinumab
IL-17A

Servicio de Dermatología del Hospital Universitario
Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Departamento de Medicina de la Universidad de
Sevilla, Sevilla, España.

Aporte

Se presenta un caso de psoriasis grave con neoplasia subyacente en estadio IV (adenocarcinoma gástrico), con excelente respuesta al tratamiento con secukinumab, escasamente reportado en la literatura científica.

Introducción

Los pacientes con psoriasis moderada-grave con antecedentes de neoplasia representan una población frágil cuyo tratamiento supone un reto para el dermatólogo. Debido a la falta de estudios sólidos a largo plazo, los datos sobre el uso de terapia biológica y el riesgo de malignidad son limitados. Según las guías europeas, los tratamientos sistémicos no contraindicados en los pacientes con antecedentes de neoplasia son insuficientes. La decisión de iniciar una terapia biológica en un paciente oncológico, debe hacerse de forma consensuada tanto con el paciente, como con el equipo de oncología médica.

Los pacientes con psoriasis moderada-grave con antecedentes de neoplasia representan una población frágil cuyo tratamiento supone un reto para el dermatólogo

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un varón de 66 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés, salvo psoriasis en placas que había sido diagnosticada 15 meses antes. El paciente acudió a nuestras consultas por un brote de psoriasis pustulosa generalizada (PPG). A la exploración inicial presentaba placas eritemato-descamativas cubiertas por pústulas, que afectaban a gran parte de la superficie corporal (BSA 85%; PASI 28). Llamaba la atención una marcada afectación a nivel palmar bilateral, con lesiones pustulosas confluentes, de predominio en ambas eminencias hipotenares y pulpejos (Figura 1 y 2). También presentaba afectación de todas las uñas de manos y pies, con una marcada hiperqueratosis, onicolisis y pústulas subungueales. Tras esta primera valoración, se decidió iniciar tratamiento con ciclosporina vía oral a dosis de 4 mg/Kg/día. En este contexto, el sujeto desarrolló hipertensión arterial refractaria, por lo que el tratamiento fue suspendido 2 meses después.

Tras la retirada de ciclosporina, el paciente sufrió una exacerbación que requirió ingreso hospitalario. Durante el ingreso, se comenzó tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/Kg, mostrando una respuesta inicial excelente (PASI 0-1). Desafortunadamente, tres meses después del inicio del tratamiento con infliximab, el paciente fue diagnosticado de un adenocarcinoma gástrico Her-2 negativo estadio IV, por lo que dicho tratamiento tuvo que ser retirado, previo al abordaje de su neoplasia de base mediante quimioterapia neoadyuvante y gastrectomía parcial.

Un mes tras la cirugía, el paciente volvió a sufrir un nuevo brote de PPG, y al igual que en el episodio previo con una afectación extensa de la superficie corporal (BSA > 80%). Además se acompañó de deterioro marcado del estado general, fiebre de hasta 41°C y artralgias. Dada la gravedad del cuadro, se decidió iniciar tratamiento con secukinumab en acuerdo con oncología médica. El tratamiento se pautó según ficha técnica: una inyección subcutánea de 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente, de forma mensual en la fase de mantenimiento (1).

La respuesta del paciente a secukinumab fue excelente, con aclaramiento cutáneo total (PASI 0) después de la inducción del tratamiento y el mantenimiento de la respuesta clínica desde la semana 12, tal y como queda reflejado en la Figura 3. El paciente no ha presentado recidiva tumoral ni efectos secundarios reseñables a día de hoy.



Discusión

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una forma de psoriasis grave e infrecuente, caracterizada por la aparición de pústulas estériles. Presenta un pico de incidencia entre los 40 y los 59 años, aunque también se han descrito casos en la infancia y la adolescencia. Algunos individuos pueden tener episodios de psoriasis en placas antes o después de la aparición de la PPG, pero en otros casos, la PPG ocurre como único fenotipo de psoriasis, sin afectación en placas en ningún momento de la historia natural de la enfermedad (2).

Los tratamientos convencionales han resultado poco efectivos. Tradicionalmente se han utilizado tratamientos como acitretino, metotrexato y ciclosporina, pero en ocasiones, los efectos secundarios limitan su aplicación clínica (3). La terapia inmunosupresora e inmunomoduladora se ha asociado a mayor riesgo de carcinogénesis, aparte del riesgo intrínseco que se ha relacionado a la patología inflamatoria crónica. Por este motivo, es importante tener en cuenta el antecedente de neoplasia antes de instaurar una terapia sistémica (4).

Secukinumab es un anticuerpo IgG1 completamente humano que se une de forma selectiva y neutraliza a la interleuquina 17A (IL-17A), una citoquina proinflamatoria. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin afectación radiográfica. Aunque la evidencia es escasa, se han reportado casos de tratamiento efectivo con anti-IL-17A en pacientes

con psoriasis moderada-grave y antecedente de neoplasia. La relación entre la IL-17A y la inmunopatología tumoral es compleja. Estudios preclínicos han demostrado que las células Th17 y las citoquinas asociadas poseen funciones tanto pro-, como anti-tumorigénicas. Sin embargo, los estudios clínicos con secukinumab han mostrado tasas bajas de incidencia ajustada a la exposición (4).

En la serie de casos llevada a cabo por Bellinato et al. (5) se exponen los datos de 12 pacientes con psoriasis moderada-grave y neoplasia subyacente tratados con inhibidores de la IL-17A. Del total de pacientes, 7 de ellos recibieron tratamiento con secukinumab, y los 5 participantes restantes con ixekizumab. Además, 3 de los 12 pacientes padecía una neoplasia en estadio avanzado (estadio IV), al igual que el paciente del presente caso. El resto de pacientes se encontraba en remisión clínica. Tras 46 meses de seguimiento, no se reportó recurrencia de la neoplasia en ninguno de los casos.

De la misma manera, en el estudio Bellinato et al. (5) se llevó a cabo una revisión de la literatura que incluye un total de 10 pacientes con psoriasis en estadio grave tratados con anti-IL17A. Asimismo, no se reportó recurrencia de neoplasia tras una mediana de seguimiento de 12 meses en ninguno de los casos.

Aunque los datos son muy limitados, además de en población adulta, existen estudios recientes que avalan la eficacia y seguridad de secukinumab en el tratamiento de la PPG en población pediátrica, tal y como exponen Albela et al. (6) y López-Sánchez et al. (7).

Encontrar un tratamiento seguro y eficaz en pacientes con psoriasis moderada-grave con antecedentes de neoplasia es una necesidad que aún no ha sido cubierta. Aunque los datos disponibles son limitados, parece que los inhibidores de la IL-17A pueden usarse de manera segura cuando se requiera un tratamiento efectivo. De hecho, estudios recientes indican que la IL-17A puede ser incluso un potencial objetivo de tratamiento en oncología. Por tanto, para guiar la práctica clínica es importante llevar a cabo registros de farmacovigilancia proactiva en esta población especial de pacientes en tratamiento con anti-IL-17A.

Figuras



- 1** Presentación inicial. Placas eritemato-descamativas cubiertas por pústulas. BSA 85%. PASI 28.



- 2** Nótese la intensa afectación palmar, con pústulas confluentes de predominio en ambas eminencias hipotenares y pulpejos de los dedos.



3 Presentación 12 semanas tras el inicio de secukinumab. BSA 0%. PASI 0.

Bibliografía

1-CIMA. Ficha técnica Cosentyx 150 mg solución inyectable en pluma precargada. 2019 [citado el 21 de abril de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980005/FT_114980005.html

2-Mirza HA, Badri T, Kwan E. Generalized Pustular Psoriasis [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493189/> Title.

3-Sun ZL, Liu ZL, Xu YY, Zhang XL, Zhang CL, Guan X. Successful treatment of generalized pustular psoriasis with secukinumab: a report of two cases. Chin Med J (Engl). 2020; 133(24):3015–6.

4-Lebwohl M, Deodhar A, Griffiths CEM, Menter MA, Poddubnyy D, Bao W, et al. The risk of malignancy in secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis patients: analysis of up to five year clinical trial and post marketing surveillance data. Br J Dermatol [Internet]. 2021 (citado el 21 de abril 2021). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.20136>

5-Bellinato F, Gisondi P, Maurelli M, Girolomoni G. IL 17A inhibitors in patients with chronic plaque psoriasis and history of malignancy: A case series with systematic literature review. *Dermatol Ther.* 2021; 34(2).

6-Albela H, Begum S, Leong KF. Successful treatment of paediatric generalized pustular psoriasis with secukinumab: a case series. *J Dermatolog Treat.* 2021; 11:1-5.

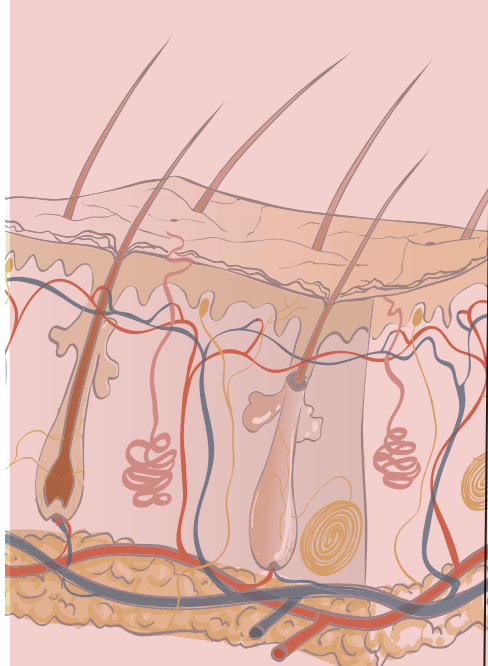
7-López-Sánchez C, Falla LM, Roé-Crespo E, Arostegui JI, Mozos A, Bernal S, et al. Excellent response to secukinumab in an infant with severe generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2021.

Psoriasis. Reacciones adversas a terapia sistemática y biológica

01

**Psoriasis.
Reacciones adversas
a terapia sistemática
y biológica.**

Leishmaniasis cutánea en paciente con psoriasis en tratamiento con un fármaco anti-TNF- α



→ **Autores:**

Teresa Ródenas Herranz
Laura Linares González
José María Llamas Molina
Ángela Ayén Rodríguez
Ricardo Ruiz-Villaverde

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Leishmaniasis
anti-TNF- α

Aporte

El creciente uso de fármacos anti-TNF- α se ha asociado con la aparición de nuevos casos de leishmaniasis en nuestro medio. Los tratamientos inmunosupresores para enfermedades como la psoriasis deben prescribirse cuidadosamente en pacientes procedentes de áreas endémicas o con antecedentes de infección por *Leishmania* spp



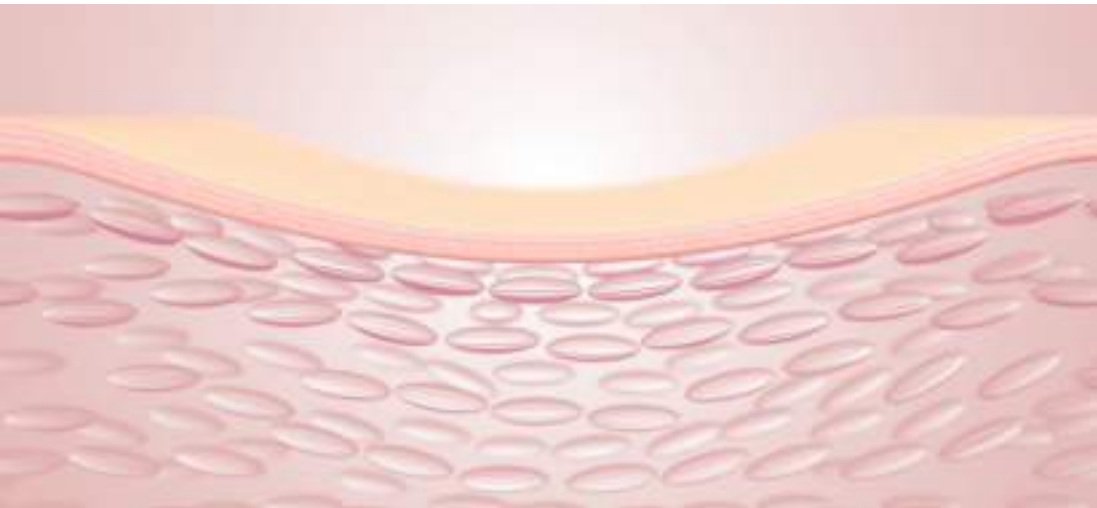
Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad crónica causada por protozoos del género *Leishmania*, endémica en las costas mediterráneas del sur de Europa (1). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) juega un papel fundamental en la defensa del huésped contra la infección. Los fármacos anti-TNF se usan en numerosas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal o la psoriasis y suponen un factor de riesgo para la reactivación de infecciones granulomatosas.

*La leishmaniasis es una enfermedad crónica causada por protozoos del género *Leishmania*, endémica en las costas mediterráneas del sur de Europa*

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial e hiperuricemia en tratamiento con hidroclorotiazida y alopurinol. Consultó en nuestro Servicio por psoriasis en placas, iniciándose tratamiento con acitretina y posteriormente etarnecept sin mejoría clínica, por lo que se instauró tratamiento con adalimumab 40 mg cada 15 días con repuesta favorable (PASI < 3). Dos años después de tratamiento continuado, desarrolló 5 lesiones papulosas, eritemato-violáceas, poco descamativas en extremidades superiores e inferiores (Figura 1). El tratamiento con clobetasol tópico no modificó las lesiones. Tampoco la suspensión de adalimumab durante 1 mes cambió la evolución clínica. Se realizó una biopsia cutánea de una de las lesiones en miembros inferiores. La histopatología mostró un denso infiltrado inflamatorio nodular, linfohistiocitario, superficial y profundo, con epidermis hiperplásica y acantosis irregular. Se observó un patrón de dermati-



tis liquenoide con daño basal y abundantes cuerpos apoptóticos (Figura 2a). No se encontraron amastigotes con las tinciones de hematoxilina y eosina (H&E), Giemsa, PAS ni CD1a, con la que se apreciaba la tinción de células dendríticas dérmicas en granulomas no caseificantes (Figura 2b). La realización de dos nuevas biopsias no permitió identificar abscesificación ni microorganismos. Ante la alta sospecha clínica de infección por *Leishmania*, se realizó una prueba PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de una de las lesiones, con resultado positivo para *Leishmania infantum*, permitiendo la confirmación diagnóstica. La exploración física y las pruebas analíticas descartaron la presencia de afectación sistémica. Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día, 6 dosis, con resolución de las lesiones si bien el paciente empeoró de la psoriasis al suspender el tratamiento con adalimumab (Figura 3).

Discusión

El espectro clínico de la infección por *Leishmania* spp comprende formas cutáneas (restringidas a la piel), mucocutáneas (compromiso de piel y mucosas) o viscerales (afectación de órganos del sistema fagocítico mononuclear), dependiendo de la especie involucrada y la respuesta inmune del huésped. La leishmaniasis visceral es una enfermedad sistémica que puede cursar con hepatoesplenomegalia, fiebre, caquexia, pancitopenia, hipergammaglobulinemia y, en última instancia, la muerte del paciente si la enfermedad no se trata de forma adecuada (2).

La leishmaniasis cutánea en la cuenca mediterránea es causada por *Leishmania infantum* y suele producir pápulas o placas granulomatosas, generalmente autolimitadas, aunque en pacientes inmunodeprimidos la expresión clínica puede variar (3).

El período de incubación de la enfermedad es variable, desde 10 días a unos 3

meses, si bien en condiciones de inmunosupresión hay evidencia de activación de la enfermedad latente varios años tras la exposición al parásito. En pacientes inmunocomprometidos, el diagnóstico puede suponer un verdadero reto, ya que en ocasiones la clínica y las pruebas complementarias pueden hacer sospechar en su lugar enfermedades reumatológicas o autoinmunes (p.ej., brote de lupus sistémico, vasculitis, formas localizadas de poliangéitis granulomatosa, pioderma gangrenoso o síndrome de Felty) (4). La identificación de amastigotes de *Leishmania* en tinciones rutinarias con H&E puede ser dificultosa, especialmente cuando hay pocos organismos presentes.

Existen otras técnicas diagnósticas como las tinciones histoquímicas (p. ej., Giemsa) y métodos moleculares (p. ej., PCR), con una alta sensibilidad para el diagnóstico de la infección (5). En casos de infecciones con escaso número de parásitos no detectables con H&E, la tinción de CD1a de los amastigotes supone una gran ayuda diagnóstica para su identificación. La presencia de granulomas en una lesión con alta sospecha clínica de leishmaniasis debe hacernos pensar que nos encontramos ante una infección subyacente (6).

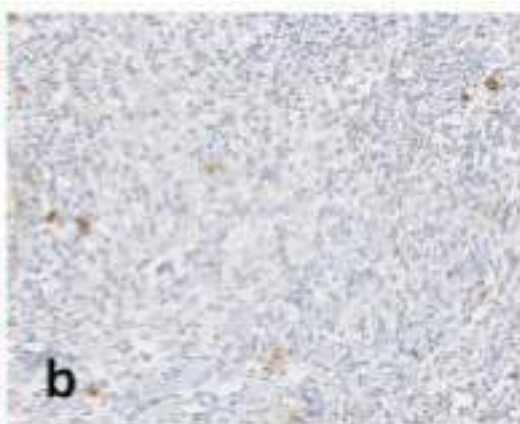
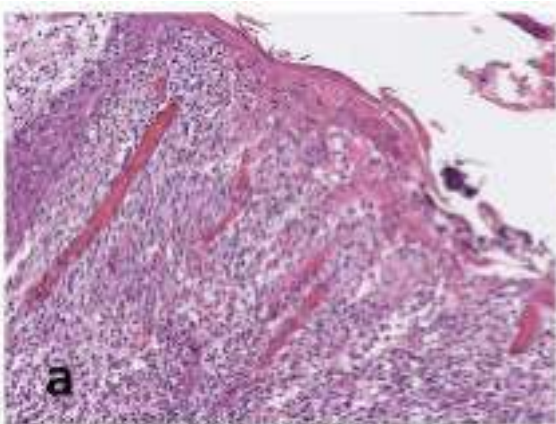
Como en otros casos descritos en la literatura, en nuestro paciente no se detectó la presencia de parásitos microscópicamente y el diagnóstico finalmente se confirmó mediante PCR y la excelente respuesta al tratamiento. Esta situación podría indicar que en pacientes tratados con fármacos anti-TNF- α , un menor número de protozoos puede llegar a provocar lesiones cutáneas múltiples y de gran tamaño (7). TNF- α es una proteína del grupo de las citocinas, producida por macrófagos, monocitos y linfocitos T, que juega un importante papel en la respuesta inmune frente a las infecciones por parásitos intracelulares. En concreto, aumenta la expresión de la proteína quimiotáctica de monocitos 1, la molécula de adhesión intercelular 1, la E-selectina y la molécula de adhesión de células vasculares, todas ellas citocinas esenciales en la formación de granulomas y migración de monocitos que conducen a la erradicación de la infección (8). El uso de terapias anti-TNF- α puede mermar la efectividad de la respuesta inmunitaria, conduciendo a una mayor probabilidad de reactivaciones o infecciones primarias en estos pacientes. Otros autores han descrito la aparición de leishmaniasis en forma cutánea, mucocutánea, o visceral tras el tratamiento con adalimumab u otros fármacos anti-TNF. La aparición de la sintomatología infecciosa varió de 15 días a 72 meses tras el inicio del tratamiento inmunosupresor (9). La opción terapéutica más adecuada en estos pacientes es el inicio de tratamiento sistémico con anfotericina B liposomal y la suspensión del fármaco anti-TNF hasta la resolución de la enfermedad (10).

Las infecciones por *Leishmania* spp en pacientes inmunodeprimidos son un problema de salud emergente en el sur de Europa. En estos casos, el clínico debería investigar un posible antecedente de leishmaniasis o identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de exposición provenientes de zonas endémicas. Del mismo modo, sería conveniente la realización de un cribado serológico para detectar una posible infección latente así como vigilar la aparición de nuevos signos o síntomas que sugieran una posible infección adquirida durante el transcurso del tratamiento inmunosupresor.

Figuras



1 Nódulo eritemato-violáceo, indurado, con ulceración central en rodilla izquierda.



2a Infiltrado dérmico linfohistiocitario, epidermis hiperplásica, con acantosis irregular y abundantes cuerpos apoptóticos (H&E x 4).

2b Granuloma no caseificante con células dendríticas dérmicas (tinción CD1a x 10).



- 3** Resolución de la lesión en rodilla izquierda. Psoriasis en placas empeorada tras la suspensión del tratamiento anti-TNF- α .
-

Bibliografía

1-Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev. 1993;6(3):230-50.

2-Sundar S. Diagnosis of kala-azar--an important stride. J Assoc Physicians India. 2003;51:753-5.

3-Alcover MM, Rocamora V, Guillén MC, Berenguer D, Cuadrado M, Riera C, et al. Case Report: Diffuse Cutaneous Leishmaniasis by. Am J Trop Med Hyg. 2018;98(5):1313-6.

4-Guedes-Barbosa LS, Pereira da Costa I, Fernandes V, Henrique da Mota LM, de Menezes I, Aaron Scheinberg M. Leishmaniasis during anti-tumor necrosis factor therapy: report of 4 cases and review of the literature (additional 28 cases). Semin Arthritis Rheum. 2013;43(2):152-7.

5-Dias-Polak D, Geffen Y, Ben-Izhak O, Bergman R. The Role of Histopathology and Immunohistochemistry in the Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis Without "Discernible" Leishman-Donovan Bodies. Am J Dermatopathol. 2017;39(12):890-5.

6-Sundharkrishnan L, North JP. Histopathologic features of cutaneous leishmaniasis and use of CD1a staining for amastigotes in Old World and New World leishmaniasis. *J Cutan Pathol*. 2017;44(12):1005-11.

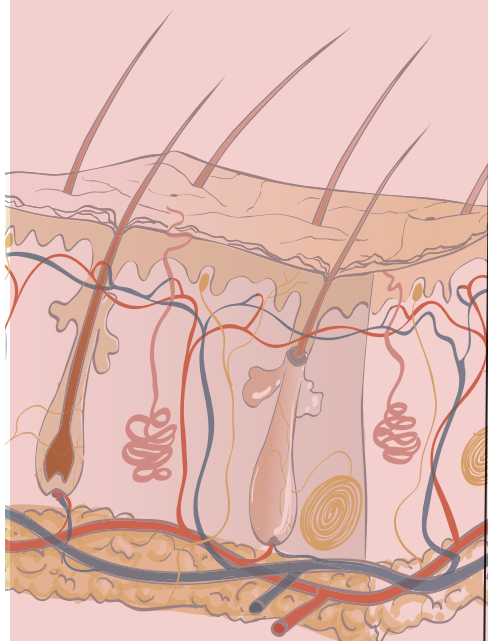
7-Marcoval J, Penín RM, Sabé N, Valentí-Medina F, Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L. Cutaneous leishmaniasis associated with anti-tumour necrosis factor- drugs: an emerging disease. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(3):331-4.

8-Lo SK, Bovis L, Matura R, Zhu B, He S, Lum H, et al. Leishmania lipophosphoglycan reduces monocyte transendothelial migration: modulation of cell adhesion molecules, intercellular junctional proteins, and chemoattractants. *J Immunol*. 1998;160(4):1857-65.

9-Català A, Roé E, Dalmau J, Pomar V, Muñoz C, Yelamos O, et al. Anti-tumour necrosis factor-induced visceral and cutaneous leishmaniasis: case report and review of the literature. *Dermatology*. 2015;230(3):204-7.

10-Neumayr AL, Morizot G, Visser LG, Lockwood DN, Beck BR, Schneider S, et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with TNF- α antagonists. *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(6):412-20.

Eritrodermia como reacción paradójica a etanercept



→ **Autores:**

Juan Carlos Hernández Rodríguez ¹
Juan Ortiz Álvarez ¹
Antonio José Durán Romero ¹
Julián Conejo-Mir Sánchez ^{1,2}
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire ¹

→ **Palabras clave:**

Eritrodermia psoriásica
Etanercept
Toxicodermia

1 Servicio de Dermatología del Hospital
Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla, España.

2 Departamento de Medicina de la Universidad de
Sevilla, España.

Aporte

Se presenta el caso de una mujer con eritrodermia psoriásica como reacción paradójica a etanercept.



Introducción

La eritrodermia psoriásica es una variante grave e infrecuente de psoriasis en la que el eritema afecta a más del 75% de la superficie corporal total. Ésta puede producirse como evolución de una psoriasis en placa, o como forma inicial. En ambos casos es necesario y muy importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras potenciales causas de eritrodermia. En este caso se presenta una paciente con eritrodermia psoriásica como reacción paradójica a etanercept, así como la importancia de realizar el diagnóstico diferencial con la toxicodermia en pacientes sometidos a otros tratamientos.

La eritrodermia psoriásica es una variante grave e infrecuente de psoriasis en la que el eritema afecta a más del 75% de la superficie corporal total. Ésta puede producirse como evolución de una psoriasis en placa, o como forma inicial

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de una mujer de 61 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos a destacar, salvo psoriasis en placa de 9 años de evolución. Esta se acompañaba de un cuadro de artritis psoriásica con sacroileitis bilateral grado II-III, que apareció 2 años después del diagnóstico de psoriasis en placa. Desde el inicio de la enfermedad había realizado tratamiento tópico, y en los últimos 2 años estaba en tratamiento con una inyección subcutánea semanal de metotrexato 7,5-20 mg, que estuvo supervisado por su médico de atención primaria y su reumatólogo de referencia.

Aunque tenía un buen control de la artritis psoriásica con metotrexato, presentaba mal control de la afectación cutánea. En este contexto, consultó a la Unidad de Psoriasis de nuestro hospital por un brote de psoriasis en placa. A la exploración presentaba una afectación de la superficie corporal total (BSA) del 40%, con un PASI de 13,1 (Figura 1). Se solicitó una analítica con un hemograma y bioquímica, serología de virus hepatotropos, serología de VIH, una radiografía de tórax e IGRA, como protocolo para iniciación de terapia biológica.



Todas las pruebas complementarias que se solicitaron fueron negativas a excepción del IGRA, que resultó ser positivo. Dado que se pretendía iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF, se prescribió tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniacida. Un mes después se decidió comenzar con Etanercept 25 mg subcutáneo 2 veces a la semana como terapia sistémica.

En la primera semana de tratamiento de etanercept, tras la segunda dosis, y cuando ya llevaba 5 semanas de tratamiento con isoniacida, la paciente acudió a la consulta de urgencias de dermatología por exacerbación del brote de psoriasis. Acudía en situación de eritrodermia, con un eritema prácticamente generalizado, presentando en esta ocasión un BSA del 90% y un PASI de 32 (Figura 2).

Dada la gravedad del cuadro se decidió suspender tanto el tratamiento con isoniacida como etanercept, planteando el diagnóstico diferencial entre una probable toxicodermia por isoniacida, o una reacción paradójica por etanercept. Como pruebas complementarias se realizaron un hemograma y bioquímica urgentes, además de una biopsia cutánea para filiar la etiología de la eritrodermia y descartar otras posibles causas desencadenantes del cuadro actual.

En la biopsia cutánea se observaban datos de acantosis, ensanchamiento de las crestas interpapilares y un infiltrado inflamatorio en dermis superficial alta. Además no se observaban queratinocitos necróticos, eosinófilos, ni otros datos que orientasen a toxicodermia.

Tras descartar toxicodermia por isoniacida y confirmarse la reacción paradójica a Etanercept como desencadenante de la eritrodermia, se introdujo de nuevo isoniacida. Un mes después se inició tratamiento con Infliximab 5 mg/kg/día en la semana 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas de mantenimiento. Se evaluó a la paciente 6 semanas tras el inicio de Infliximab, presentando una mejoría muy importante con un BSA del 5% y un PASI 2.3 (figura 3) y persistiendo el control de la enfermedad psoriásica en este momento, tras 8 años de tratamiento con infliximab.

Discusión

La eritrodermia psoriásica (EP) es una variante severa y poco frecuente de psoriasis, que alcanza una prevalencia de entre el 1,5-3% de todos los casos. Se caracteriza por la presentación de un eritema extenso que comprometa a más del 75% de la superficie corporal total asociado a edema y posible descamación. También pueden verse afectados los anejos cutáneos, evidenciándose formas de alopecia difusa y a nivel ungueal, distrofia y líneas de Beau. Debido a la gran afectación de la barrera cutánea, pueden darse síntomas asociados como fiebre, taquicardia, linfadenopatías, artralgias, fatiga, deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas. Sin tratamiento adecuado, pueden producirse insuficiencia cardíaca de alto gasto, malabsorción, anemia, e incluso sepsis, resultando en un aumento de la morbilidad y, en algunos casos, de la mortalidad (1).

Esta condición suele darse habitualmente en pacientes con un manejo

aberrante de la enfermedad. Entre otros factores desencadenantes de EP se encuentran la retirada abrupta de medicación sistémica (p.ej. corticoides), reacciones a la inducidas por fármacos (p.ej. litio), infecciones subyacentes o traumatismos (2). Incluso en los pacientes con psoriasis ya conocida, es importante considerar otras posibles causas de eritrodermia, tal y como se realizó en el caso presentado, en el que fue de crucial importancia realizar un diagnóstico diferencial con una toxicodermia inducida por isoniácida. Descartada esta posibilidad, se concluyó una reacción paradójica a etanercept como desencadenante de la exacerbación de la psoriasis en situación de eritrodermia. Las reacciones paradójicas a tratamientos con agentes biológicos pueden definirse como la aparición o exacerbación de una condición que habitualmente responde a este tipo de fármacos (3).

El tratamiento de la eritrodermia psoriásica puede llegar a ser un reto para el dermatólogo. La dificultad radica en que las recomendaciones actuales se limitan estudios de caso, series de caso o estudios no controlados. Las guías más recientes recomiendan la ciclosporina o infliximab

como primera línea de tratamiento debido al rápido comienzo de la acción de ambos fármacos. Otros tratamientos recomendados de primera línea incluyen el acitretino o metotrexato, aunque presentan un inicio de acción más lento (4). Sin embargo, estas recomendaciones se hicieron antes de que se dispusiera de evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis en la actualidad.

La terapia biológica en los pacientes con EP parece ser bien tolerada y haber demostrado una respuesta adecuada, aunque las recomendaciones actuales se sustentan en una evidencia limitada. Levin et al. (5) revisa la eficacia y seguridad de ustekinumab, adalimumab, etanercept e infliximab en el tratamiento de la EP. Carrasquillo et al. (6) recomienda infliximab o ustekinumab como tratamientos biológicos de primera línea en los casos agudos y graves de EP. En cambio, afirman que etanercept o adalimumab podrían utilizarse en casos más leves que sean naïve a terapia biológica, tal y como era el caso de nuestra paciente.

En conclusión, el tratamiento de los pacientes con EP debe ser individualizado según las características de cada paciente, los tratamientos previos utilizados y las distintas comorbilidades subyacentes. Alcanzar un mayor conocimiento de los mecanismos patogénicos junto a la aparición de nuevos agentes biológicos, contribuirán a la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EP.

Figuras



1 Primera visita. Placas eritemato-descamativas e predominio en tronco y miembros inferiores. BSA 40%. PASI 13.1.



2 Eritrodermia psoriásica tras la segunda dosis de Etanercept. BSA 90%. PASI 32.



3 Aclaramiento de las lesiones 6 semanas tras el inicio de infliximab BSA 5%. PASI 2.3.

Bibliografía

1-Shao S, Wang G, Maverakis E, Gudjonsson JE. Targeted Treatment for Erythrodermic Psoriasis: Rationale and Recent Advances. *Drugs*. 2020; 80(6):525–34.

2-Bhutani T, Liao W, Nakamura M. Evidence-Based Psoriasis: Diagnosis and Treatment. 2018. 148 p.

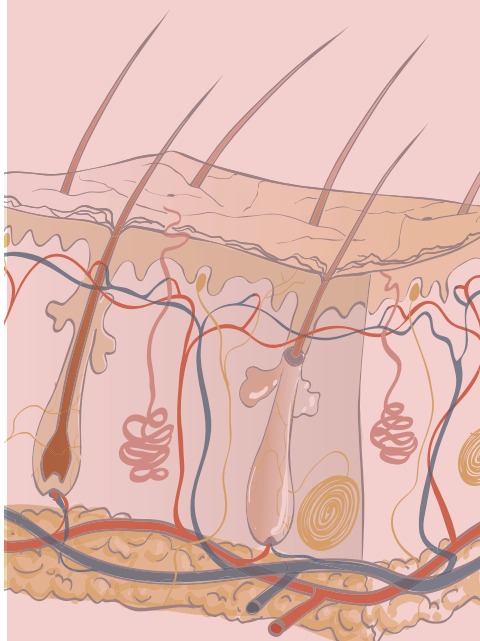
3-Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatology*. 2017; 53:49–63.

4-Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(4):655–62.

5-Levin EC, Debbaneh M, Koo J, Liao W. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(3):342–54.

6-Carrasquillo OY, Pabón-Cartagena G, Falto-Aizpurua LA, Santiago-Vázquez M, Cancel-Artau KJ, Arias-Berrios G, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with biologics: A systematic review. Vol. 83, *Journal of the American Academy of Dermatology*. American Academy of Dermatology; 2020. 86: 151–58.

Reacción psoriasiforme paradójica durante el tratamiento con infliximab en paciente con Enfermedad de Crohn



→ **Autores:**

Juan Luis Sanz Cabanillas¹
Miguel Juan Cencerrado¹
Delia Díaz Ceca¹
Damián Moreno Mesa¹
Elena Beatriz Sanz Cabanillas¹²

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Factor de necrosis tumoral
Efectos adversos
Terapia biológica

1 Servicio de Gestión Clínica de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

2 Servicio de Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España.

Aporte

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica muy prevalente en nuestro medio que presenta múltiples comorbilidades. Asimismo, la utilización de nuevas terapias biológicas, no solo en el tratamiento de la psoriasis, sino también en otras enfermedades inflamatorias, ha supuesto una gran revolución con respecto al tratamiento de estas patologías, pero a su vez han surgido nuevas reacciones adversas y nuevos retos terapéuticos que hemos tenido que afrontar. Las reacciones psoriasiformes han aparecido en un número no desdeñable de pacientes sometidos a terapias con fármacos anti-TNF que padecen sobre todo enfermedades reumatológicas en enfermedad inflamatoria intestinal. En muchas ocasiones se trata de pacientes con una enfermedad de base grave y cuya falta de control de la misma puede conllevar graves comorbilidades. Por todo ello, es muy importante detectar de forma precisa que se trata de una reacción adversa al fármaco y realizar un manejo adecuado, individualizando la actitud en cada paciente y considerando aspectos como la enfermedad de base previa y su gravedad, el control de la misma con el fármaco anti-TNF, la gravedad de la reacción adversa o la posibilidad de sustituir el tratamiento por otro fármaco que garantice un control correcto de la enfermedad subyacente.

Introducción

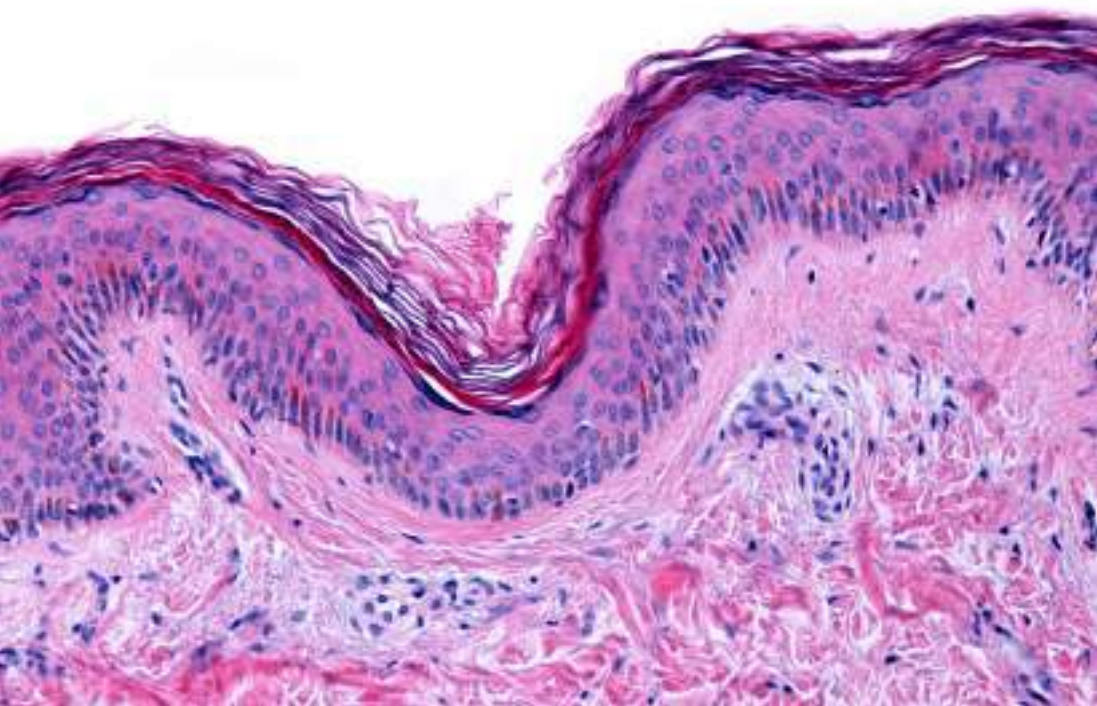
La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 3% de la población, siendo su causa multifactorial, combinando factores genéticos y ambientales. Hay múltiples mecanismos que pueden ser desencadenantes o agravantes de la psoriasis, y en algunos casos estos factores pueden ocasionar brotes en personas previamente diagnosticadas de esta patología. Algunos de estos desencadenantes pueden ser infecciones, el estrés, fármacos, etc. (1)

Existen distintos tipos de psoriasis, siendo la psoriasis en placas la variante más frecuente, y atendiendo a su gravedad, la podemos clasificar en psoriasis leve, moderada y grave. En sus formas de menor gravedad se suele recurrir a tratamientos tópicos para su control, pero hasta un tercio de los pacientes desarrollan una psoriasis moderada-severa, que requiere tratamientos sistémicos como la fototerapia, acitretino, metotrexato, ciclosporina o derivados del ácido fumárico. No obstante, estas terapias no son siempre eficaces, además, en algunos casos están contraindicadas o muestran efectos adversos. Por ello, en los últimos años han aparecido terapias biológicas, y estas no solamente se utilizan para el tratamiento de la psoriasis, sino también en otras enfermedades inflamatorias;

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta aproximadamente al 3% de la población, siendo su causa multifactorial, combinando factores genéticos y ambientales

siendo los más utilizados en general los fármacos anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, o certolizumab) (2, 3).

Estos fármacos también presentan efectos secundarios tales como reacciones en el punto de inyección, infecciones cutáneas, reactivación de infecciones subyacentes, insuficiencia cardíaca congestiva o reacciones psoriasiformes; aunque resulte paradójico, puesto que estos tratamientos se utilizan frecuentemente y de forma eficaz para el tratamiento de la psoriasis moderada-severa.



Caso clínico

Paciente varón de 29 años derivado del Servicio de Aparato Digestivo, con antecedentes personales de Enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina e infliximab desde hace 8 meses. Acude a consulta por presentar lesiones descamativas y pruriginosas localizadas en manos, brazos y piernas de un mes de evolución. En la exploración se observaban placas eritematosas, descamativas, de escaso grosor, en las localizaciones anteriormente mencionadas (Figura 1). El paciente negaba antecedentes familiares de psoriasis, infecciones previas, nuevos fármacos o traumatismos. Se solicitaron analítica con hemograma, bioquímica y ASLO y biopsia cutánea, la cual se evidenciaba hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, hiperplasia epidérmica, así como infiltrado liquenoide focal.

Debido a la sospecha de una reacción paradójica psoriasiforme secundaria al uso de infliximab, se añadió tratamiento tópico con calcipotriol + betametasona, sin buena respuesta a la terapia. Tras suspender temporalmente tratamiento con infliximab, se obtuvo una mejoría completa de las lesiones a las 3 semanas, pero el paciente presentó un brote de su enfermedad de base, por lo que hubo que reintroducir el fármaco con empeoramiento de la clínica cutánea. Finalmente se consensuó sustituir infliximab por ustekinumab con resolución completa de las lesiones cutáneas. El paciente no ha vuelto a manifestar patología cutánea y presenta un buen control de su enfermedad gastrointestinal de base (Figura 2).

Discusión

Las reacciones psoriasiformes en pacientes con tratamientos anti-TNF son un fenómeno cada vez más reconocido. Además, se trata de un fenómeno paradójico puesto que algunos de estos fármacos (infliximab, etanercept y adalimumab) han mostrado eficacia en el tratamiento de la psoriasis. Se distinguen dos patrones principales de este tipo de reacciones: 1) aparición de psoriasis de novo (pacientes que nunca han presentado esta patología y reciben el tratamiento por otra enfermedad inflamatoria, como el caso anteriormente mencionado) y 2) exacerbación de una psoriasis preexistente.

En los casos de aparición de psoriasis de novo, la mayoría de los casos tienen lugar en pacientes con enfermedades reumatológicas o enfermedad inflamatoria intestinal durante el tratamiento con agentes anti-TNF. Se estima que la prevalencia podría situarse entre un 0,6 hasta un 5,3% de los pacientes sometidos a estas terapias, existiendo un

predominio femenino. El fármaco más frecuentemente implicado según los casos publicados es el infliximab, seguido de etanercept, adalimumab y certolizumab, siendo el periodo de latencia de aparición muy variable, con una media de 9-12 meses (4).

La fisiopatología de las reacciones psoriasiformes paradójicas es desconocida. Existen varias teorías, la principal de ellas se basa en la alteración del equilibrio entre el TNF α y el IFN α , que se produce por un desbalance de citocinas que conduce a una producción de IFN α por parte de células dendríticas, influenciadas por distintos polimorfismos genéticos (5). En algunos estudios se ha demostrado que estos pacientes presentan una expresión aumentada de proteína anti-myxovirus-resistance protein A (MxA), una enzima que se induce en respuesta al IFN α de tipo 1. Este aumento de IFN α conduciría a la aparición de psoriasis en individuos genéticamente predispuestos.

Dentro de los subtipos clínicos, se han descrito casos de cualquier tipo y en todas localizaciones: vulgar, guttata, invertida, pustulosa, palmoplantar, siendo esta última la más frecuente. Adalimumab se ha asociado más frecuentemente a psoriasis pustulosa, sin embargo etanercept se relaciona más con la aparición de psoriasis en placas. Dentro de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal los subtipos más frecuentes son la psoriasis palmoplantar, cuero cabelludo y psoriasis en placas en extremidades (6).

Es necesario realizar un manejo adecuado (Figura 3) ante este tipo de reacciones paradójicas, puesto que en muchos casos se trata de pacientes con enfermedades inflamatorias subyacentes graves, y que mantienen un buen control con el fármaco anti-TNF. Por tanto, en primer lugar, es necesario realizar una anamnesis cuidadosa en la que se indague sobre los antecedentes personales y familiares de psoriasis, tratamientos habituales, así como nuevos tratamientos y desde cuándo se ha comenzado a administrar dicho/s fármaco/s. Es conveniente describir las lesiones, el tipo y su localización, así como descartar posibles desencadenantes como el estrés, infecciones o traumatismos.

Aunque no existe un manejo consensuado, se recomienda solicitar analítica de sangre con hemograma, bioquímica y título de anti-estreptolisina-O, así como biopsia cutánea de las lesiones para confirmar que dicha reacción se trata realmente de una psoriasis. Con respecto al plan terapéutico, se recomienda realizar un manejo individualizado. En primer lugar, se suele comenzar realizando tratamiento con corticoides y/o análogos de la vitamina D tópicos. Si a pesar de ello, no se consigue controlar la enfermedad, habría que valorar si es imprescindible o no mantener el fármaco anti-TNF responsable de la psoriasis, dependiendo de la historia personal del paciente y de si controla su enfermedad de base. En caso de que no sea imprescindible continuar con el anti-TNF, se debería sustituir por otro fármaco, si es posible, con un mecanismo de acción diferente. Si es imprescindible continuar con el fármaco anti-TNF la fototerapia y/o el acitretino en los casos más leves, así como metotrexate o ciclosporina en los más graves han demostrado ser útiles en estos pacientes (7).

Figuras



- 1** Se observan placas eritematosas, con leve descamación, levemente sobreelevadas, localizadas en antebrazos y parte posterior de piernas



- 2** Desaparición completa de las lesiones cutáneas tras sustitución de tratamiento con infliximab por ustekinumab.

Bibliografía

1-Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361:496-509.

2-Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Inflix- imab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a random- ized, dou- ble-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 534-42.

3-Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adali- mumab therapy for moderate to severe pso- riasis: a randomized, con- trolled phase III trial. J Am Acad.

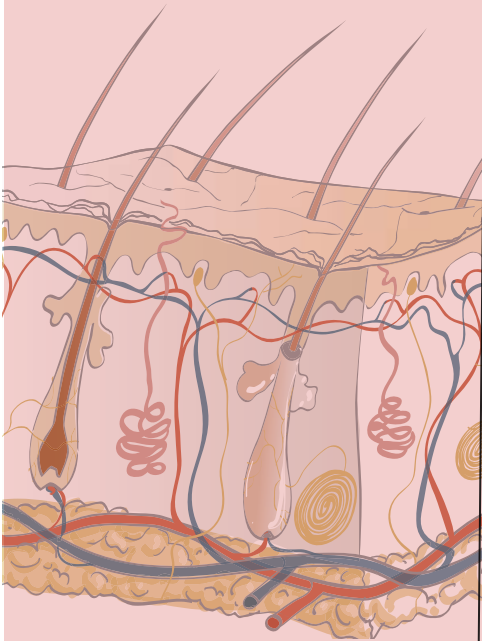
4-Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induc- tion and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analy- sis of 127 cases. J Dermatolog Treat 2009; 20: 100-8.

5-Fania L., Morelli, M. Scarponi C, et al. Para- doxical psoriasis induced by TNF blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. J Pa- thol Clin Res. 2020 Jan; 6(1): 55-68.

6-Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:1318-27.

7-Navarro R. y Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Oct;105(8):752-61.

Neuritis Óptica secundaria a tratamiento con adalimumab



→ **Autores:**

Delia Díaz Ceca
Miguel Juan Cencerrado
Pedro Jesús Gómez Arias
Beatriz Baleato Gómez
Damián Moreno Mesa

→ **Palabras clave:**

Anti-TNF- α
Enfermedad desmielinizante
Adalimumab
Neuritis óptica

Aporte

El objetivo de este proyecto es discutir la posible asociación entre el empleo de adalimumab y el desarrollo de enfermedad desmielinizante en un paciente joven con psoriasis y artritis psoriásica. Así como el manejo de dicho evento adverso.



Introducción

Adalimumab es un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), ha demostrado eficacia en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias crónicas dermatológicas y reumáticas inflamatorias.

Sin embargo, puede desencadenar eventos adversos potencialmente graves como complicaciones infecciosas, desarrollo de cuadros de insuficiencia cardíaca, o trastornos desmielinizantes (0,08% pacientes-año) (1), como esclerosis múltiple, mielitis o neuritis óptica (2).

Adalimumab es un fármaco inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), ha demostrado eficacia en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias crónicas dermatológicas y reumáticas inflamatorias

Caso clínico

Paciente de 29 años, con psoriasis de 15 años de evolución, además de artritis psoriásica periférica de reciente diagnóstico. Había realizado otros tratamientos sistémicos sin éxito. En el momento de la consulta presentaba BSA 30% y PASI 12,6, por lo que se decidió iniciar tratamiento con adalimumab 40 mg cada dos semanas tras haber realizado protocolo pre-tratamiento con fármacos biológicos vigente en nuestro centro hospitalario.

A los tres meses, el paciente consultó en el Servicio de Urgencias por disminución de agudeza visual con dolor en ojo derecho.

Se procedió a evaluación por parte de Oftalmología y Neurología, que acordaron ingreso del paciente y retirada de adalimumab por sospecha de neuritis óptica secundaria a tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Durante el ingreso, se realizaron potenciales evocados visuales, que resultaron alterados bilateralmente, con aumento de las latencias. Estudio de líquido cefalorraquídeo, que resultó normal, con bandas oligoclonales negativas. Además de una resonancia magnética cerebral sin contraste que objetivó 15 lesiones hiperintensas en secuencias potenciadas en DP/T2 y FLAIR, localizadas en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales; tras la administración de contraste no se observa captación de ninguna de ellas. Cumpliendo, únicamente, criterios de diseminación espacial según McDonald para esclerosis múltiple.

Actualmente, el paciente se encuentra en tratamiento con dimetilfumarato según ficha técnica. Con mejoría parcial de su patología psoriásica y neurológica.

Discusión

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF α . Es un fármaco eficaz y seguro, aunque con riesgo potencial de eventos adversos serios como aumento del número de infecciones, sobre todo del tracto respiratorio superior y urinario, que suelen ser leves; desarrollo de autoinmunidad (aparición de autoanticuerpos antinucleares, anti-ADN o anticardiolipinas), discrasias sanguíneas, empeoramiento de insuficiencia cardíaca, incremento en la aparición de linfomas o producción de enfermedad desmielinizante (de novo o, más común, reactivación de una preexistente) (3).

Clásicamente, la psoriasis y la esclerosis múltiple se han relacionado, ya que poseen características inmunológicas comunes en su fisiopatogenia. Ambas están mediadas por células T, e involucran a las citocinas IL-23, IL-17, IL-27 y TNF α (5).

El TNF α se ha considerado un producto potencialmente tóxico producido por los macrófagos/microglía, actuando directamente contra la mielina o contra los oligodendrocitos (4). Por este motivo, en los años 1990 se intentó tratar la esclerosis múltiple con agentes anti-TNF α , notificando un



empeoramiento clínico, radiológico y analítico de la enfermedad. Lo que se ha confirmado posteriormente.

Los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad desmielinizante tras anti-TNF α son: edad avanzada, sexo masculino y artritis psoriásica activa. El tiempo medio de aparición de algún trastorno desmielinizante tras el inicio de un fármaco anti-TNF- α son aproximadamente 10,2 meses (3).

En el caso de nuestro paciente, se relacionó la aparición de sintomatología neurológica con el empleo de Adalimumab. Tras descartar patología propia del globo ocular, se decidió ingreso en Neurología para estudio, previa retirada del fármaco. Se catalogó como neuritis óptica secundaria a tratamiento con anti-TNF α y lesiones desmielinizantes en neuroimagen, sin actividad inflamatoria en ninguna de ellas en ese momento.

Con respecto al pronóstico, es habitual que los pacientes mejoren clínica y radiológicamente tras la retirada del fármaco, sin embargo, una cuarta parte de los pacientes con afectación del SNC desarrollará esclerosis múltiple a pesar de abandonar el tratamiento con anti-TNF (3).

Nuestro paciente se encuentra en seguimiento por Neurología, no habiendo presentado nuevos brotes sugestivos de enfermedad desmielinizante. En la segunda resonancia magnética realizada, se han visualizado 7 nuevas lesiones con realce en dos de ellas.

Actualmente, se encuentra en tratamiento con dimetilfumarato según ficha técnica, que podría resultar beneficioso para el tratamiento de su enfermedad cutánea y neurológica, ya que actúa disminuyendo las células Th1 y Th17, que están elevadas en psoriasis y esclerosis múltiple, reduciendo, así, la producción de citocinas proinflamatorias como IL-12, IL-17 e IL-23 (5).

Figuras

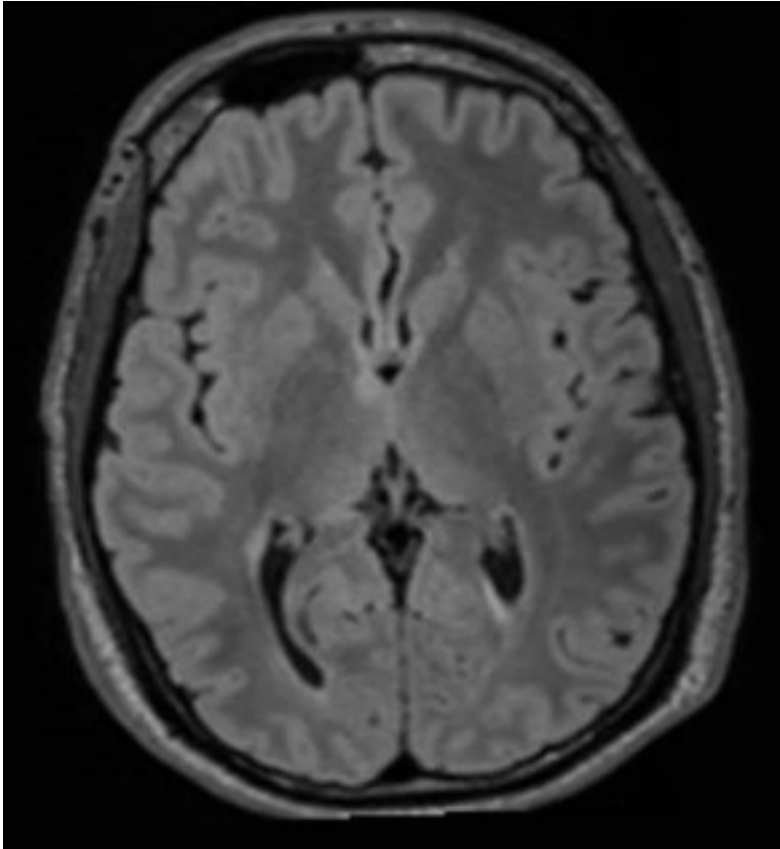
1



2



Superficie corporal extensa afectada en dicho paciente



3 Imágenes de RMN-FLAIR donde se objetivan placas desmielinizantes

Bibliografía

1-Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:889-94.

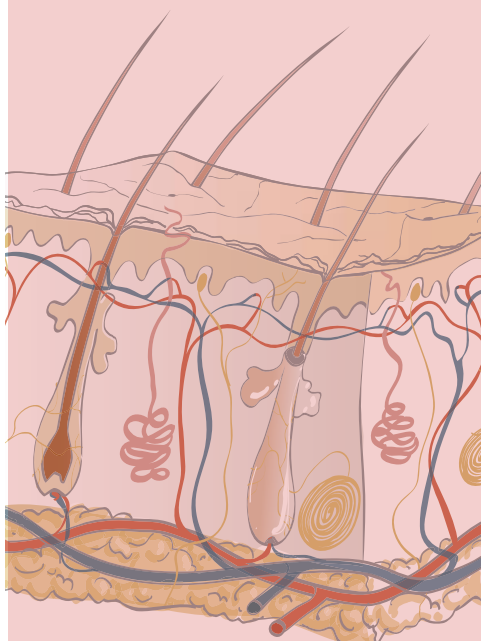
2-Yokoyama W, Takada K, Miyasaka N, Kohsaka H. Myelitis and optic neuritis induced by a long course of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2014 Aug 1;2014:bcr-2014-205779.

3-Seror R, Richez C, Sordet C, Rist S, Gossec L, DIREZ G, Houvenagel E, Berthelot JM, Pagnoux C, Dernis E, Melac-Ducamp S, Bouvard B, Asquier C, Martin A, Puechal X, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation Section of the SFR. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF-therapy: a French national survey. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May; 52(5):868-74.

4-Marengo de la Fuente JL. Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. Revista Clin Esp. 2005;205:127-36.

5-Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. Psoriasis (Auckl). 2019 Aug 22;9:81-90.

Impotencia en psoriasis: metotrexato como factor asociado



→ **Autores:**

María Belén Cívico Ruiz¹
Amalia Pérez Gil¹
Raquel Hernández Sánchez²
Angela Navarro Gilabert¹
Fernando García Souto¹

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Disfunción eréctil
Metotrexato

1 Servicio de Dermatología del Hospital
Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

2 Servicio de Reumatología del Hospital
Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

Aporte

Aunque la psoriasis se asocia a mayor riesgo de impotencia *per se*, el uso de metotrexato puede ser un factor asociado, cuya detección y retirada puede mejorar la calidad de vida de los pacientes.



Introducción

El metotrexato es un agente inmunosupresor que inhibe al dihidrofolato reductasa. Es uno de los medicamentos usados con mayor frecuencia en psoriasis, ya que consigue excelentes respuestas terapéuticas generalmente con buena tolerancia. Sin embargo, tiene asociado múltiples efectos secundarios, siendo los más frecuentes: náuseas, elevación de enzimas hepáticas o citopenias. Presentamos tres casos de varones con impotencia asociada al metotrexato.

El metotrexato es un agente inmunosupresor que inhibe al dihidrofolato reductasa

Caso clínico

Caso 1

Varón de 56 años que presentaba psoriasis moderada y espondiloartritis psoriásica de larga evolución. En 2009 se inició tratamiento con metotrexato a dosis de 20 mg semanales junto con ácido fólico, con buena tolerancia y respuesta cutánea y articular, que se mantuvo con diferentes bajadas y subidas de dosis.

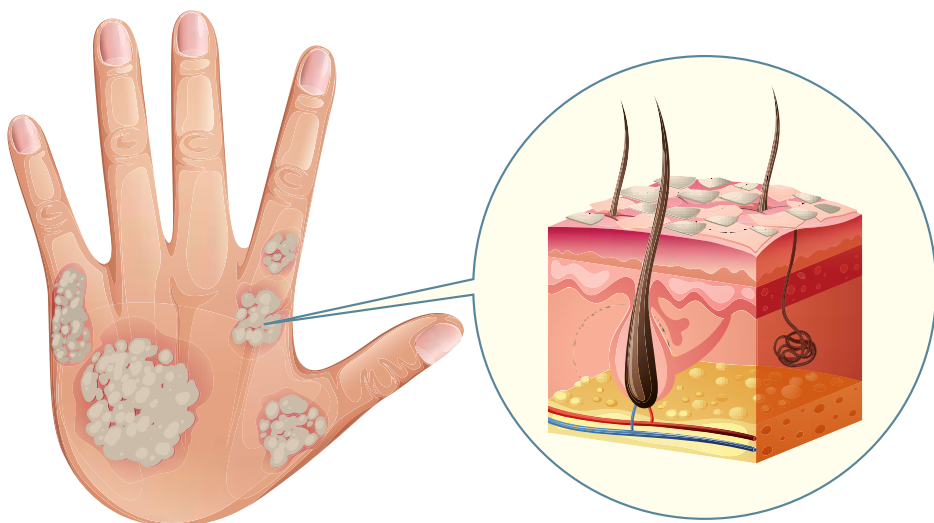
En 2019 comenzó a notar progresivamente dificultad para obtener la erección, motivo por el que no consultó en dicho momento. No asociaba disminución de la libido ni ginecomastia. A los dos años decidió finalmente comentarnos su problema pues notaba que cuando alguna semana se saltaba la inyección de metotrexato, la impotencia mejoraba. En marzo de 2021 decidimos suspender el metotrexato, con mejoría de su impotencia hasta la actualidad. Respecto a otros factores de riesgo, aparecen reflejadas en la tabla 1.

Caso 2

Varón de 40 años con psoriasis moderada y artritis psoriásica con afectación axial y periférica de años de evolución. Desde 2014 estaba en tratamiento con Metotrexato de hasta 17,5 mg semanal, con buen control de la enfermedad. En octubre 2020 acudió con nuevo brote puesto que había suspendido por sí solo el metotrexato, ya que en los últimos meses había estado notando impotencia. Tras la suspensión, notó mejoría a las pocas semanas, aunque no completamente puesto que asociaba un episodio depresivo.

Caso 3

Varón de 49 años con psoriasis cutánea de larga evolución. Acude a nuestra consulta en 2019 por brote moderado. Hasta entonces se había controlado con tratamiento tópico, aunque refería que hace años estuvo con metotrexato oral indicado por dermatólogo privado, pero que suspendió por dificultad en la erección tras su inicio. Nosotros planteamos inicio de metotrexato inyectable, pero a las semanas volvió a reportar disfunción eréctil, que se resolvió tras su suspensión.



Discusión

La disfunción eréctil es uno de los factores que más influye en la calidad de vida. Los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de disfunción sexual y disfunción eréctil comparado con la población general. La enfermedad psoriásica se asocia a un mayor riesgo *per se*, ya que las citoquinas proinflamatorias y la inflamación sistémica pueden causar disfunción vascular o alteraciones en los niveles de hormonas sexuales que influyen en el proceso de la erección (1). Las comorbilidades que se asocian a la psoriasis también pueden interferir en la disfunción sexual, como son la hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, síndrome metabólico, depresión o ansiedad (2). Además, la artritis psoriásica y la presencia de placas de psoriasis en genitales pueden agravar dicha disfunción.

Aunque la disminución de la libido, la oligospermia reversible y la impotencia son raros efectos secundarios del metotrexato según los fabricantes, la disfunción sexual inducida por metotrexato ha sido reportado en pocos casos en la literatura. Los síntomas aparecen entre dos semanas hasta cuatro años tras iniciar la terapia, con dosis entre 5-20 mg semanales, y se resuelven a las pocas semanas tras la suspensión (3, 6). Dos de nuestros pacientes comparten la aparición de la disfunción eréctil a

los años tras su uso, dando más importancia al tiempo acumulado. Todos mejoraron a las pocas semanas tras la retirada de metotrexato.

El mecanismo exacto de este efecto secundario del metotrexato es desconocido. Se postula que una alteración de la función pituitaria como resultado del bloqueo de la interleuquina-1, junto con el efecto inhibitorio en la producción del óxido nítrico que conduce a una menor actividad del músculo liso, pueden jugar un papel en la patogénesis. Este efecto puede ser también idiosincrásico (3).

Con estos casos queremos destacar que, aunque la impotencia se puede asociar a la psoriasis y a sus comorbilidades, existen factores que pueden agravarla o inducirla, como el metotrexato. Su detección es importante ya que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes dada la reversibilidad tras la retirada.

Tabla 1

Factores más importantes asociados a impotencia en psoriasis

Factores	Caso 1	Caso 2	Caso 3
F. Riesgo cardiovasculares (hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad, fumador)	X	X	Dislipemia Obesidad
Alteración hormonal (incluyendo testosterona)	X	X	X
Depresión/ ansiedad	X	✓	X
Medicación concomitante	X	X	X
Artritis psoriásica	✓	✓	X
Placas genitales	✓	✓	✓

Bibliografía

1-Molina-Leyva A, Salvador-Rodriguez L, Martinez-Lopez A, Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S. Association between Psoriasis and Sexual and Erectile Dysfunction in Epidemiologic Studies: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):98–106.

2-Duarte GV, Calmon H, Radel G, Oliveira M. Psoriasis and sexual dysfunction: links, risks, and management challenges. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:93–9.

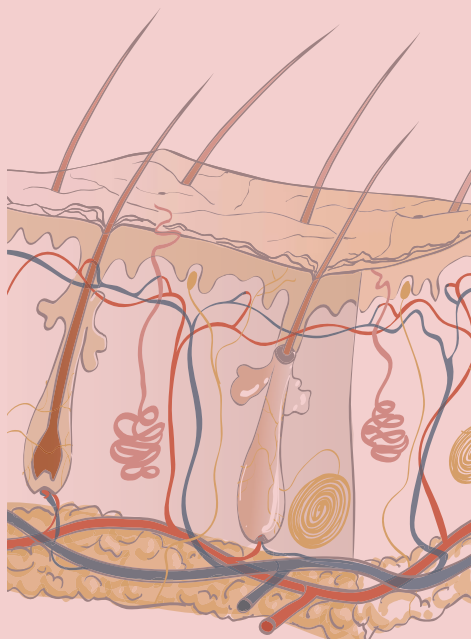
3-Theodosiou G, Svensson Å. Methotrexate-associated sexual dysfunction: Two case reports. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(9):1132–3.

4-Wylie G, Evans CD, Gupta G. Reduced libido and erectile dysfunction: Rarely reported side-effects of methotrexate. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(7):e234.

5-Aguirre MA, Vélez A, Romero M, Collantes E. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment. *J Rheumatol.* 2002;29(8):1793-4.

6-Blackburn W, Alarcon GS. Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1989;32(10):1341-2.

Penfigoide ampollosos durante el tratamiento con infliximab en paciente con psoriasis



→ Autores:

Mercedes Sendín Martín¹
Giovanna Osorio Gómez¹
Pablo Martín Carrasco²
Lourdes Rodríguez Fernández-Freire¹

→ Palabras clave:

Penfigoide ampollosos
Infliximab
Anticuerpos antimembrana basal
Anti-TNF alfa
Reacción adversa

1 Servicio de Gestión Clínica de Dermatología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

2 Servicio de Dermatología de la Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir, Utrera, Sevilla, España.

Aporte

El tratamiento con anti TNF alfa en el contexto de la psoriasis puede desencadenar reacciones paradójicas graves como penfigoide ampolloso. El manejo de este caso requirió corticoides orales a dosis altas, conjunto a metotrexato subcutáneo para conseguir el aclaramiento de las lesiones.



Introducción

La asociación entre la psoriasis y el penfigoide ampolloso ha sido descrita en la literatura. La relación patogénica entre ambas entidades es desconocida a día de hoy, aunque algunos estudios señalan que autoanticuerpos contra el colágeno tipo XVII pueden estar presente en ambas entidades (1).

La asociación entre la psoriasis y el penfigoide ampolloso ha sido descrita en la literatura

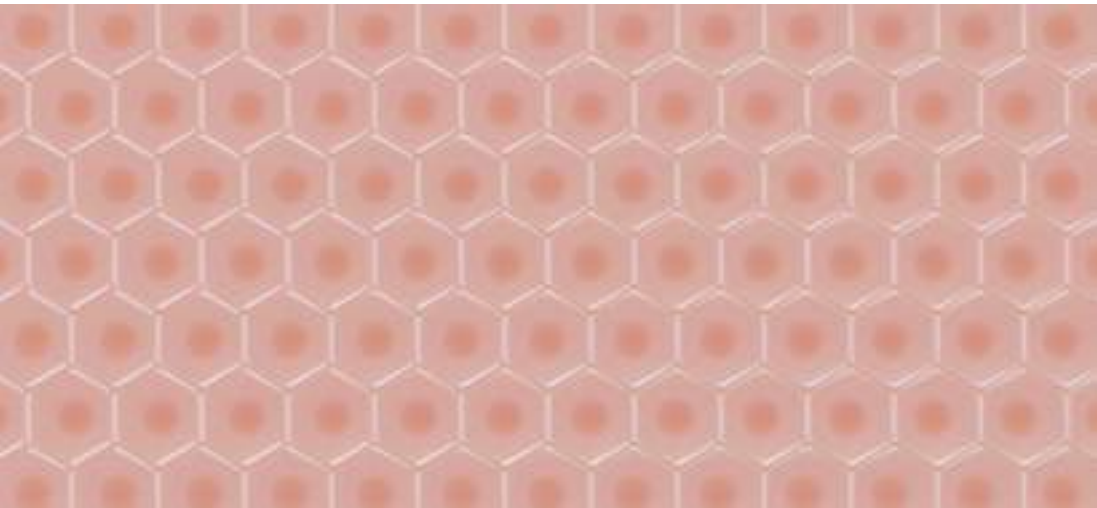
Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 61 años con historia de psoriasis en placas de más de 20 años de evolución. El paciente no presentaba alergias medicamentosas ni antecedentes personales de interés, y había sido tratado con tratamientos tópicos, sistémicos clásicos y etanercept que suspendió por fallo primario.

Se inició infusión de infliximab a dosis de 5 mg/kg peso, alcanzando PASI 50 después de la segunda infusión. Sin embargo, tras la cuarta infusión el paciente consultó con una erupción intensamente pruriginosa. A la exploración, observamos placas eritematosas, edematosas, de morfología anular, que afectaban fundamentalmente tronco pero también miembros. Conjunto a dichas placas aparecían algunas ampollas tensas, de contenido claro, y excoiaciones por rasgado. No presentaba afectación de mucosas (Figura 1). La biopsia cutánea mostró una ampolla subepidérmica con un abundante infiltrado de eosinófilos en las papilas dérmicas (Figura 2). En la inmunofluorescencia directa se apreciaban depósitos lineales de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal (Figura 3). En la analítica destacaba leucocitosis con eosinofilia, y en la inmunofluorescencia indirecta anticuerpos IgG antimembrana basal $> 1/1320$. Todas las pruebas de despistaje de neoplasia oculta resultaron negativas.

Ante la sospecha de penfigoide ampolloso asociado al tratamiento con infliximab, se inició tratamiento con prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/d, hidroxicina

y clobetasol tópico. Tras dos semanas de tratamiento, el paciente seguía con aparición de nuevas ampollas, por lo que se decidió aumentar la dosis de corticoides a 1 mg/kg/d y añadir metotrexato subcutáneo a dosis de 10 mg semanales. Con ello se consiguió un aclaramiento completo de las lesiones ampollosas y mejoría de las placas de psoriasis. Tras un tiempo de solapamiento entre corticoides orales y metotrexate, se procedió al descenso progresivo de la prednisona, sin que se presentara recidiva de las lesiones ampollosas.



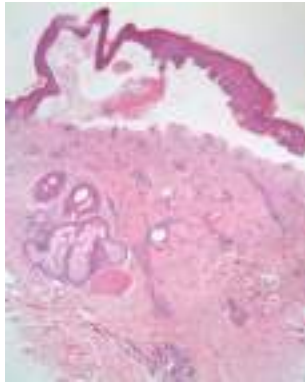
Discusión

La relación entre el penfigoide ampolloso y la psoriasis no es del todo comprendida. Se ha especulado que la inflamación crónica sobre la membrana basal que tiene lugar en la psoriasis, puede desenmascarar antígenos que producen la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de penfigoide (2,3). La aparición de penfigoide ampolloso durante el tratamiento con un anti-TNF alfa como infliximab es considerado un efecto paradójico, ya que al inhibir dicho mediador inflamatorio se esperaría una mejoría de ambas entidades (4). Estas respuestas paradójicas se han descrito también con otros agentes inhibidores del TNF alfa, y además de penfigoide ampolloso pueden inducir otros cuadros inmunomediados, como lupus o incluso producir un empeoramiento de la propia psoriasis.

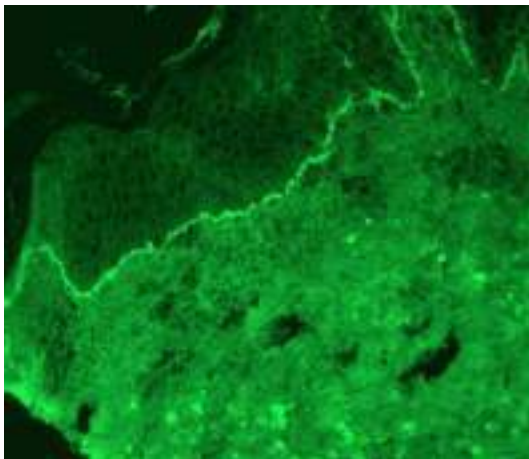
Figuras



- 1 Presentación clínica de la erupción ampollosa que presentó el paciente tras el inicio de la perfusión de infliximab.



- 2** Imagen de hematoxilina-eosina que muestra una ampolla subepidérmica con infiltrado de eosinófilos en dermis papilar.



- 3** Imagen de inmunofluorescencia directa que muestra el depósito lineal de C3 a lo largo de la membrana basal. También se visualizó depósitos lineales de IgG en membrana basal.

Bibliografia

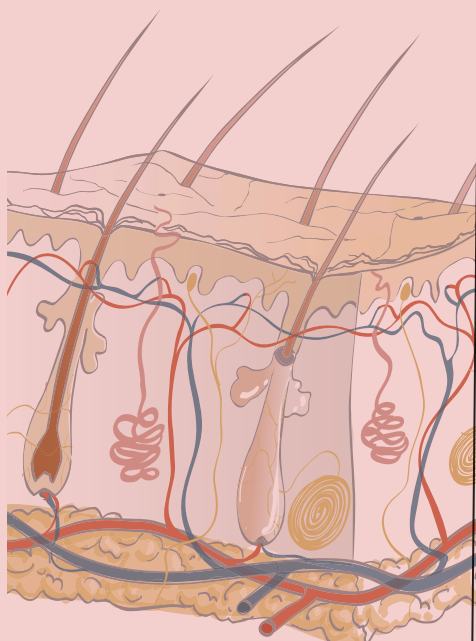
1-Inokuma D, Kodama K, Natsuga K, Kasai M, Abe M, Nishie W, et al. Autoantibodies against type XVII collagen C-terminal domain in a patient with bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 451-4.

2-Wilczek A, Sticherling M. Concomitant psoriasis and bullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int J Dermatol.* 2006; 45:1353-7.

3-Lazarczyk M, Wozniak K, Ishii N, Gorkiewicz-Petkov A, Hashimoto T, Schwarz R et al. Coexistence of psoriasis and pemphigoid—only a coincidence? *Int J Mol Med.* 2006; 18:619-23

4-Monnier-Murina K, Du Thanh A, Merlet-Albran S, Guillot B, Dereure O. Bullous pemphigoid occurring during efalizumab treatment for psoriasis: a paradoxical auto-immune reaction? *Dermatology.* 2009;219(1):89-90. doi: 10.1159/000207792. Epub 2009 Mar 6. PMID: 19270438.

Reacción paradójica psoriasiforme en cuero cabelludo con alopecia secundaria por infliximab



→ **Autores:**

Jorge Juan Vega-Castillo
Ana Gil-Villalba
María Dolores Pegalajar-García
Laura Linares-González
José María Llamas-Molina

→ **Palabras clave:**

Psoriasis
Paradójica
AntiTNF α
Biológicos
Alopecia

Aporte

Se presenta un caso de psoriasis paradójica en una paciente en tratamiento crónico con terapia biológica anti-TNF α por una enfermedad de Crohn de larga data.

Se utiliza como ejemplo ilustrativo de reacción psoriásica paradójica y se revisa la literatura para profundizar en el conocimiento de la epidemiología, patogénesis y manejo de esta peculiar patología.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada crónica cuya prevalencia se estima en torno a un 2.3% de la población mundial. En cuanto a su etiología, la hipótesis preponderante actualmente postula que la psoriasis es el resultado de una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales que determinan, en última instancia, una respuesta inmunológica y epidérmica aberrante. La mayoría son casos leves que se controlan con tratamientos tópicos. En sus formas más graves (hasta un tercio de los casos) se requiere de tratamientos sistémicos para el control de la enfermedad. En este último grupo se incluyen las terapias biológicas, dirigidas selectivamente contra una serie de citocinas clave en el circuito patogénico: el TNF α , las interleucinas 12/23 y 17. Estas son muy eficaces en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave y su uso es cada vez mayor (1).

Cuando hablamos de una reacción paradójica, nos referimos a aquellas reacciones adversas a medicamentos que no serían esperables por el mecanismo de acción del fármaco, pues la patología observada normalmente respondería al agente terapéutico que la ha inducido.

En sus formas más graves se requiere de tratamientos sistémicos para el control de la enfermedad

Existen otras enfermedades inflamatorias crónicas, en su mayoría de índole digestiva y reumatológica, que utilizan terapias biológicas dirigidas contra las mismas citocinas que intervienen en la psoriasis [1-3]. Presentamos el caso de una paciente en tratamiento con un fármaco anti-TNF (infliximab) por una enfermedad de Crohn que desarrolló un cuadro de psoriasis paradójica con alopecia en cuero cabelludo.

Caso clínico

Mujer de 32 años de edad con enfermedad de Crohn de 14 años de evolución con afectación principalmente colónica, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés, en tratamiento con anti-TNF α (infliximab) a dosis de 5 mg/Kg cada 8 semanas desde hace 10 años con excelente control de su enfermedad intestinal. Acude por primera vez a las consultas de Dermatología por la aparición, 2 semanas después de la última infusión del tratamiento, de una placa alopécica ligeramente descamativa de la que se toma muestra para cultivo de hongos y se pauta tratamiento antifúngico empírico. A la revisión la paciente presenta un ostensible empeoramiento, apreciándose en zona parieto-occipital una placa eritematoescamosa extensa, infiltrada, de aspecto psoriasiforme con costras adheridas que producen alopecia parcheada (Figura 1). Presentaba además, placas eritematodescamativas de aspecto similar en tronco y miembros superiores. Ante la sospecha de una reacción paradójica psoriásica grave se decidió suspender el tratamiento con infliximab, sustituyéndolo por metotrexate 15 mg por semana, y añadir queratolíticos y betametasona/calcipotriol tópicos. En las siguientes revisiones pudo apreciarse la desaparición de las lesiones psoriásicas, las cuales dejaron áreas alopécicas residuales, que fueron progresivamente repoblando (Figuras 2, 4).

Discusión

Los tratamientos biológicos dirigidos selectivamente contra citoquinas pueden inducir un amplio abanico de reacciones paradójicas, que, con frecuencia, afectan a la piel. Las reacciones psoriasiformes y ecematosas son las más comunes de este grupo, pero muchos otros tipos de reacciones cutáneas han sido publicados (2,3).

A la hora de clasificar las reacciones adversas psoriasiformes podemos dividir las desde un punto de vista clínico en dos grupos: las que aparecen de *novo*, en aquellos pacientes sin antecedentes personales de psoriasis, y las que se producen en pacientes con psoriasis ya diagnosticada, los cuales, o bien experimentan un empeoramiento de su clínica previa, o bien presentan lesiones psoriásicas de una morfología que no presentaban con anterioridad, un ejemplo sería el caso de un paciente con psoriasis en placas que desarrollase una forma pustulosa palmoplantar (1,3).

Aunque en la mayoría de casos las reacciones paradójicas se han descrito, como nuestro caso, en relación con fármacos anti-TNF α , introducidos hace más de 20 años, cada vez son más frecuentes en la literatura científica los asociados con terapias biológicas de más reciente aparición, como ustekinumab, secukinumab o ixekizumab. El grupo de fármacos anti-TNF α lo conforman infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab (2). Las reacciones cutáneas paradójicas más frecuentes provocadas por estos fármacos son las psoriasiformes, que suponen más de la mitad de las reacciones paradójicas publicadas, seguidas de las reaccio-

nes eccematosas, lupus-like, sarcoidosis-like, alopecia areata y, a continuación, un amplio espectro de reacciones cutáneas menos frecuentes (3).

Se ha estimado que las reacciones paradójicas psoriasiformes por anti-TNF α aparecen entre el 3.8% y el 10.7% de pacientes. El tiempo medio hasta la aparición de las lesiones se ha señalado en 16.4 meses aunque se ha publicado que cerca del 70% de dichas reacciones podrían tener lugar durante el primer año de tratamiento (3,4). En la mayoría de casos se trata de psoriasis de *novo* que aparecen en la forma de psoriasis en placas y psoriasis pustuloso palmoplantar, pero también se han publicado casos de psoriasis invertido, guttata, pustuloso generalizado y reacciones alopecia psoriásica-like como nuestro caso (3). La alopecia psoriásica puede observarse en pacientes con placas en el cuero cabelludo afectando a piel lesional (como nuestro caso) o como consecuencia de un efluvio telogénico. En la mayoría de casos se produce una repoblación del pelo, pero en raras ocasiones, especialmente en aquellos casos en que el inicio del tratamiento se demora largo tiempo puede tener lugar una alopecia cicatricial (5).

El mecanismo fisiopatológico subyacente a estos procesos está pobremente definido hasta la fecha y podría variar según el tipo de reacción y de fármaco empleado. Las reacciones paradójicas psoriasiformes por fármacos anti-TNF α son las mejor caracterizadas: se piensa que estas se deben, al menos parcialmente, a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (interferón- α) por parte de las células dendríticas plasmacitoi-

des, como resultado de la inhibición de TNF α (1, 4). Se han postulado otros posibles mecanismos entre los que se incluye la polarización de la respuesta de las células T, de manera que la inhibición de la respuesta Th1 por el anti-TNF α podría exacerbar una respuesta Th17 compensatoria; también se ha otorgado un posible papel a la respuesta inmunológica contra el fármaco, en forma de anticuerpos específicos contra el fármaco, autoanticuerpos de tipo ANA y anti-ADNs (12-63% de pacientes con anti-TNF α con títulos positivos para estos anticuerpos) o mediante la activación directa de la respuesta inmune innata (3). Por último, se ha propuesto que determinados factores propios del paciente podrían tener relevancia al haberse observado en ciertos casos una predisposición genética a desarrollar tanto psoriasis como enfermedad de Crohn (6).

Al análisis histopatológico las reacciones paradójicas psoriasiformes normalmente muestran las mismas características que la psoriasis clásica, aunque pueden demostrar hallazgos poco habituales en esta última, como espongiosis o infiltrados eosinofílicos (3).

En cuanto al manejo de esta entidad no existe consenso, pues la mayoría de la evidencia disponible proviene de series de casos y casos aislados, prevaleciendo, por tanto, las opiniones de expertos de cada país. En términos generales, el objetivo es mitigar la reacción paradójica manteniendo

el control de la enfermedad subyacente, por lo que en un primer momento resulta esencial ponderar la gravedad de la reacción poniéndola siempre en el contexto de la enfermedad de base. Así pues, resulta crucial valorar la gravedad de esta última, su estado de control en ese momento y la disponibilidad de alternativas terapéuticas. Habitualmente, el manejo de las reacciones psoriasiformes leves-moderadas en pacientes con enfermedad subyacente bien controlada se basa en tratamientos tópicos (corticoides de alta potencia, derivados de la vitamina D o combinaciones de ambos) aunque pueden llegar a emplearse terapias físicas (fototerapia) y sistémicas (acitretino, metotrexato, ciclosporina) (1, 3). La reacción paradójica puede requerir de tratamiento continuado o incluso autorresolverse sin ninguna acción terapéutica específica, hasta un tercio de las reacciones psoriasiformes podrían resolverse aún manteniendo el mismo tratamiento para la enfermedad de base (3, 4).

La suspensión del fármaco biológico deberá plantearse especialmente en aquellos casos en que la enfermedad de base no esté controlada, sustituyéndolo por otro que actúe en una vía distinta para evitar un posible efecto de clase (1, 3). En cuanto a las reacciones paradójicas psoriasiformes con alo-

pecia, las opciones terapéuticas son las mismas que para la psoriasis clásica del cuero cabelludo (corticoides y derivados de la vitamina D tópicos, y tratamientos sistémicos) aunque deben tenerse en cuenta ciertos matices. En primer lugar, la demora del tratamiento puede suponer la aparición de alopecia cicatricial, además, varios tratamientos sistémicos empleados normalmente pueden provocar per se caída de cabello como el metotrexato o el acitretino, y, por último, la decisión de suspender el tratamiento de base debe tener muy en cuenta la afectación de la calidad de vida del paciente (5), cuyo importante deterioro conllevó en nuestro caso la suspensión del tratamiento con infliximab.

En conclusión, las reacciones paradójicas psoriasiformes constituyen las reacciones paradójicas cutáneas más frecuentes. Cuando estas afectan al cuero cabelludo pueden resultar en alopecia, la cual suele tener buena evolución con los tratamientos clásicos de la psoriasis del cuero cabelludo. Se han atribuido en su mayoría a fármacos anti-TNF α pero es esperable un aumento de la incidencia por otros tratamientos biológicos de más reciente aparición. El mayor conocimiento de estas peculiares reacciones, que suponen un porcentaje mínimo dentro del grupo de pacientes con lesiones del espectro de la psoriasis, puede redundar en un mayor conocimiento de la psoriasis clásica, la cual afecta a millones de personas, derivando quizá en el futuro, en nuevas terapias dirigidas para esta última.

Figuras



- 1 Placa psoriasiforme infiltrada con descamación gruesa y áreas alopécicas parcheadas



2 Áreas alopécicas resultantes tras controlar la reacción paradójica psoriásica



3 Placas en proceso de repoblación

Bibliografía

1-Navarro R, Daudén E. Clinical management of paradoxical psoriasiform reactions during TNF- therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2014 Oct;105(8):752-61.

2-Munera-Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Nov;109(9):791-800.

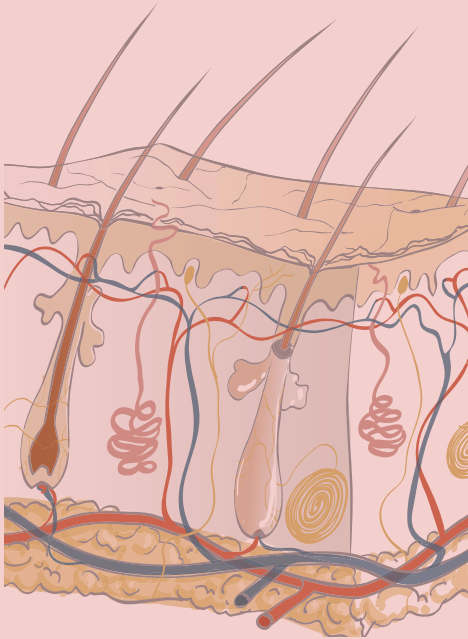
3-Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec 8;S0190-9622(20)33154-6.

4-Lian N, Zhang L, Chen M. Tumor necrosis factors- inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14225.

5-George SM, Taylor MR, Farrant PB. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Oct;40(7):717-21.

6-Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, Frost K, Zachos M, Muise A et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):512-8.

Psoriasis inducida por pembrolizumab



→ **Autores:**

Trinidad Montero-Vilchez
Antonio Martínez-López
Carlos Cuenca-Barrales
Alejandro Molina-Leyva
Salvador Arias-Santiago

→ **Palabras clave:**

Pembrolizumab
Psoriasis
Toxicidad farmacológica

Aporte

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1. Las reacciones dermatológicas son eventos secundarios frecuentes a este fármaco. Sin embargo, se han descrito pocos casos de psoriasis inducida por pembrolizumab. En este artículo se presenta el caso de un paciente con cáncer de pulmón no microcítico sometido a tratamiento con pembrolizumab que desarrolló una erupción psoriasiforme con afectación de las uñas. Los médicos deben estar atentos a la exacerbación de la psoriasis y a otros eventos adversos cutáneos inmunomediados en pacientes sometidos a tratamiento oncológico para permitir su diagnóstico y tratamiento precoz.



Introducción

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1, un inhibidor de punto de control inmunitario aprobado para el tratamiento de varios tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón no microcítico, el melanoma, el linfoma de Hodgkin y el carcinoma urotelial (1). A pesar de sus importantes beneficios clínicos, como el aumento de la supervivencia libre de progresión, su acción farmacológica también se asocia a un amplio espectro de efectos secundarios relacionados con el sistema inmunitario, de los cuales las toxicidades cutáneas son las más frecuentes (2). De hecho, se ha notificado una tasa del 16.7% de reacciones dermatológicas con el uso de pembrolizumab (3). Entre ellas, sólo se han comunicado 11 casos de psoriasis inducida por pembrolizumab (Tabla 1) (4,5).

En este trabajo se presenta el caso de un paciente con cáncer de pulmón no microcítico en tratamiento con pembrolizumab que desarrolló una erupción psoriasiforme.

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1, un inhibidor de punto de control inmunitario aprobado para el tratamiento de varios tipos de cáncer

Caso clínico

Un hombre de 73 años acudió a nuestro servicio de Dermatología con una historia de 1 mes de lesiones psoriasiformes en los codos y las extremidades inferiores. Se le había diagnosticado un cáncer de pulmón no microcítico metastásico tres meses antes y había comenzado a recibir pembrolizumab 200 mg una vez cada 3 semanas. Después de un mes de la primera infusión de pembrolizumab, el paciente desarrolló placas eritematosas en sus extremidades superiores e inferiores. El paciente tenía una historia personal previa de psoriasis leve en placas en remisión completa sin ningún tratamiento desde hacía cuatro años.

El examen físico del paciente reveló placas bien delimitadas, eritematosas, descamativas que afectaban a los codos y las extremidades inferiores (Figura 1). El paciente también presentaba edema y eritema en las piernas y las uñas de todos los dedos de los pies estaban hiperqueratósicas (Figura 2).

Tras la historia clínica y la exploración física, el paciente fue diagnosticado de una exacerbación psoriásica probablemente asociada a pembrolizumab. Inició tratamiento con acitretina 10 mg una vez al día sin suspender el tratamiento con pembrolizumab. Tras 12 semanas de seguimiento y tres nuevos ciclos de pembrolizumab, el paciente presentó una respuesta tumoral significativa y se observó una notable mejoría de las lesiones cutáneas.

Discusión

La psoriasis es un efecto adverso poco frecuente inducido por los inhibidores del punto de control PD-1/PDL-16. La patogénesis de la psoriasis inducida por pembrolizumab sigue siendo incierta, aunque se ha comunicado un posible mecanismo. El PD1 es un receptor inhibidor que se expresa en varios tipos de células, incluidas las células T y las dendríticas. La vía de PD1 inhibe la activación de las células T. Por otra parte, las células Th1 y Th17 desempeñan un papel importante en el aumento de las citoquinas proinflamatorias y conducen a una inflamación sostenida y a la proliferación de queratinocitos. De este modo, al bloquear la vía PD-1, puede observarse una regulación al alza de las células Th-17, lo que contribuye al desarrollo o exacerbación de la psoriasis (6,7).

El diagnóstico y el tratamiento son similares a los de la psoriasis no asociada a pembrolizumab (8). La interrupción de la inmunoterapia suele ser innecesaria, aunque en algunos casos se ha informado de una breve pausa (4). De todos modos, la aparición de psoriasis podría estar relacionada con una buena respuesta tumoral, aunque no está claro el valor pronóstico de las reacciones cutáneas de los inhibidores de puntos de control (9).

El principal factor de riesgo para la aparición de psoriasis con los anti-PD1 es la existencia de antecedentes personales de esta enfermedad. El plazo para desarrollar la psoriasis suele ser corto, oscilando entre 3 y 15 semanas. La mayoría de los pacientes desarrollan una psoriasis en placas (8,10). En este trabajo se describe la primera psoriasis en placas y ungueal inducida por pembrolizumab.

Los médicos deben conocer que la exacerbación de la psoriasis puede ser un efecto adverso cutáneo inmunomediado en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico para permitir un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Figuras



- 1** Placas eritematosas, descamativas e hiperqueratósicas en miembros inferiores.



- 2** Uñas de los dedos de los pies hiperqueratósicas.

Casos de psoriasis exacerbada o inducida por pembrolizumab

Autor y año	Edad / Sexo	Tipo de tumor	Forma de psoriasis
Bonigen et al. 2017	35/M	Melanoma	Psoriasis en placa
	50/F	Melanoma	Psoriasis en placa
	67/M	Cáncer de pulmón	Psoriasis eritrodérmicapulmón
	76/M	Melanoma	Psoriasis en placa
	58/M	Melanoma	Psoriasis en placa
	77/M	Melanoma	Psoriasis en placa y en gotas
Phadke et al. 2016	67/M	Melanoma estadio IV	Psoriasis en placaestadio IV
Sahuquillo-Torralba et al, 2016	67/M	Adenocarcinoma de pulmón metastásico	Psoriasis en placacinoma de pulmón metastásico
Sanlorenzo et al 2015	NS	NS	NS
Totonchy et al.2016	80/F	Melanoma cutáneo metastásicoMetastatic cutaneous melanoma	Psoriasis en placa y genitalcutáneo metastásico Metastatic cutaneous melanoma
Voudouri et al.2017	69/M	Carcinoma epidermoide de las amígdalas	Psoriasis en placa y en gotasepidermoide de las amígdalas

Tiempo entre el inicio del fármaco y el inicio de la psoriasis (semanas)	Personal history of psoriasis	Manejo de la psoriasis
4	SI	Corticoides tópicos
7	SI	Corticoides tópicos
NS	SI	Corticoides tópicos + Acitretino
3	NO	Corticoides tópicos
33	NO	Corticoides tópicos
6	NO	Corticoides tópicos
15	SI	Acitretino y radiación ultravioleta BV
3	SI	Acitretino
9		Corticoides tópicos
3-6	NS	Corticoides tópicos
NA	NS	Corticoides tópicos + radiación ultravioleta B

Autor y año	Discontinuación del pembrolizumab de psoriasis	Respuesta del tumor al pembrolizumab
Bonigen et al. 2017	NO	NS
	NO	NS
	NO	NS
	NO	NS
	NO	NS
	NO	NS
Phadke et al. 2016	Sí (4 semanas)	SI
Sahuquillo-Torralba et al, 2016	Sí (4 semanas)	NS
Sanlorenzo et al 2015	Sí (1 semanas)	NS
Totonchy et al.2016	SI	SI
Voudouri et al.2017	NO	NS

Bibliografía

1-Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, et al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatology* 2015;151(11):1206.

2-Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016;28:254–63.

3-Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12–25.

4-De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis Vulgaris Exacerbation during Treatment with a PD-1 Checkpoint Inhibitor: Case Report and Literature Review. *Case Rep Dermatol* 2018;10:190–7.

5-Totonchy MB, Ezaldein HH, Ko CJ, Choi JN. Inverse psoriasiform eruption during pembrolizumab therapy for metastatic melanoma. *JAMA Dermatology* 2016;152:590–2.

6-Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors: Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2018;19:345–61.

7-Scarfi F, Lacava R, Patrizi A, et al. Follicular psoriasis induced by pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Dermatol* 2019;1:151–2.

8-Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureaux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2017;31:e254–7.

9-Phadke SD, Ghabour R, Swick BL, Swenson A, Milhem M, Zakharia Y. Pembrolizumab therapy triggering an exacerbation of preexisting autoimmune disease: A report of 2 patient cases. *J Investig Med High Impact Case Reports* 2016;4:1–5.

10-Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer* 2017;41:407–12.