



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

CARTA CIENTÍFICA / SCIENTIFIC LETTER

Dermatitis psoriasiforme por inhibidores de los puntos de control inmunitarios

Psoriasiform dermatitis induced by immune checkpoint inhibitors

José González-Fernández, MD^a✉; Sergio García-González, MD^a; Mariano Ara-Martín; MD, PhD^a; Francesc Felipo Berlanga, MD^b; Victoria Lezcano-Biosca, MD^a.

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 21 07 2024

Aceptado: 04 02 2025

Keywords:

Psoriasiform Dermatitis;
Psoriasis; Pembrolizumab;
Cancer; Immunotherapy;
Immune Checkpoint
Inhibitors.

Palabras clave:

Dermatitis Psoriasiforme;
Psoriasis; Pembrolizumab;
Cáncer; Inmunoterapia;
Inhibidores de Punto
Control Inmunitario.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico representan una herramienta terapéutica relativamente nueva en el tratamiento del cáncer. En este grupo se incluyen anticuerpos monoclonales que se unen al antígeno-4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) o a su ligando (PD-L1)¹. El CTLA-4 y el PD-1 son mecanismos de regulación negativa de las células T que las células tumorales aprovechan para expresar ligandos y evadir la respuesta inmunitaria. Los inhibidores de CTLA-4 y de PD-1/PD-L1, bloquean estas interacciones, permitiendo que las células T permanezcan activadas y ejerzan su función antitumoral de manera efectiva¹. No obstante, debido a su mecanismo de acción, estos medicamentos pueden causar efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario, afectando con frecuencia a la piel y pudiendo llevar a la suspensión del tratamiento². La toxicidad dermatológica provocada por estos fármacos puede presentarse de diversas maneras. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor PD-1, evitando la apoptosis de los linfocitos T, y favoreciendo una mayor respuesta inmune³. Está indicado para distintos tipos de cáncer como el melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin, o cáncer de estómago entre otros.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: pepegf4@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.02.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 70 años, sin antecedentes mórbidos dermatológicos, en tratamiento con 5-fluoracilo (5-FU), trastuzumab (ciclo 70) y pembrolizumab (ciclo 4) para cáncer gástrico HER2+ en estadio IV. Acudió a urgencias por lesiones cutáneas pruriginosas en palmas de las manos y codos de tres meses de evolución. La paciente afirmaba que las lesiones habían aparecido primero en las palmas de las manos. Había sido valorada previamente por su oncólogo, que había catalogado el episodio como una eritrodísestesia palmo-plantar en relación con 5-FU, razón por lo que lo había suspendido y no se le había administrado en último ciclo. Sin embargo, las lesiones habían progresado pese a la suspensión del tratamiento. La paciente negaba dolor o alteraciones sensitivas en palmas y plantas.

A la exploración física presentaba placas eritematosas y escamosas en palmas de las manos y pápulas en dorso de las falanges distales, articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas (figuras 1A y 1B). En codos presentaba placas bien definidas de características análogas con escama gruesa y nacaradas (figura 1C) al igual que una lesión similar aislada en raíz de miembro inferior derecho. No se acompañaba de fiebre u otra clínica sistémica. El hemograma de la paciente era normal y los estudios de autoinmunidad y serología no mostraban alteraciones.

Se tomó una biopsia *punch* de una de las lesiones del codo. La histopatología reveló hiperplasia de la epidermis, de patrón regular, con elongación de las crestas y aplanamiento de la epidermis en zonas suprapapilares, con moderada espongirosis y exocitosis de linfocitos, así como paraqueratosis continua y formación de alguna costra seroinflamatoria intracórnea (figura 2). La paciente fue diagnosticada con dermatitis psoriasiforme por pembrolizumab. Se inició tratamiento con clobetasol tópico en las lesiones de las manos 2 veces al día y betametasona/calcipotriol tópico en lesiones de codo. Se solicitó un análisis de sangre con perfil hepático y lipídico y se remitió a consultas de dermatología.

DISCUSIÓN

La inhibición de los puntos de control inmunitarios ha transformado el tratamiento del cáncer al permitir respuestas sostenidas en los pacientes. Sin embargo, la inhibición de los puntos de control puede provocar numerosos efectos adversos, que a menudo se manifiestan en la piel¹. Las reacciones psoriasiformes son un efecto adverso conocido como consecuencia de la inhibición de PD-1 y PD-L1. Se desarrolla entre días y meses después del inicio de la terapia y se presenta como pápulas y placas eritematosas, escamosas y bien delimitadas en el tronco y las extremidades. Se han reportado presentaciones en forma de psoriasis vulgar, guttata, inversa y palmoplantar¹. La fisiopatología parece atribuirse a



Figura 1. Fotografía de manos y codos de la paciente al momento de su primera consulta. A. Placas eritematosas y escamosas en palmas de ambas manos. B. Pápulas eritematosas y escamosas en falanges distales, articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. C. Placas bien delimitadas eritematosas con escamas gruesas en ambos codos.

una mayor activación de los linfocitos Th1, Th17 y Th22 secundaria a la inactivación de la vía inmunomoduladora PD-1³.

El diagnóstico es clínico, y en la mayoría de las ocasiones no es necesario realizar una biopsia cutánea para confirmarlo. Sin embargo, en ocasiones llegar al diagnóstico supone un reto para el profesional médico.

Es fundamental diferenciar si las lesiones cutáneas están asociadas a una dermatosis paraneoplásica, como la dermatomiositis, o si son secundarias a los tratamientos recibidos. Las pápulas eri-

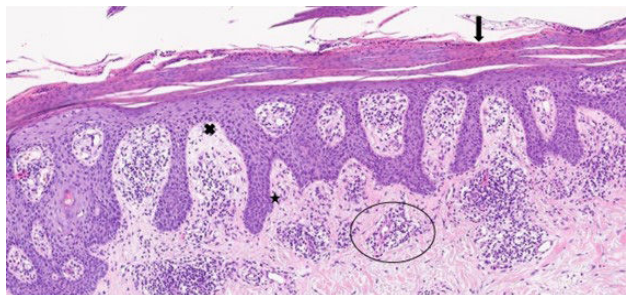


Figura 2. Microfotografía en tinción hematoxilina-eosina (HE) con aumento 10X de muestra de piel afectada. Se observa hiperqueratosis paraqueratósica continua (flecha), hiperplasia de la epidermis con elongación de las crestas (estrella). Aplanamiento de la epidermis en las zonas suprapapilares (x). En dermis se aprecia un denso infiltrado linfocitario perivascular (rodeado por una elipse).

tematosas en la superficie de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas son hallazgos característicos de la dermatomiositis; sin embargo, la ausencia de clínica muscular proximal, la ausencia de autoanticuerpos específicos y los hallazgos histopatológicos permitieron descartar este cuadro.

Otro diagnóstico que considerar es la eritrodisestesia palmo-plantar, una reacción adversa asociada al 5-FU⁴. No obstante, la paciente no presentó clínica de disestesia y las lesiones no remitieron tras la suspensión del tratamiento. Finalmente, el diagnóstico establecido fue una dermatitis psoriasiforme inducida por pembrolizumab, considerando la temporalidad: las lesiones surgieron tres meses después del inicio del tratamiento. Por otro lado, aunque el trastuzumab también puede inducir reacciones cutáneas similares, estas son menos frecuentes y el curso temporal no coincidía con el cuadro clínico observado⁵.

Los inhibidores de puntos de control inmunológicos pueden presentar distintos tipos de lesiones en la piel. Están descritas en la literatura reacciones liquenoides, reacciones tipo síndrome de Steven-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacciones ampollosas inmunomediadas, lesiones granulomatosas, pustulosis exantémica aguda generalizada (PEAG) y dermatosis neutrofílicas, entre otras¹. Al inicio de estos cuadros, las lesiones de las diferentes reacciones pueden ser muy similares y el estudio histopatológico resulta necesario para alcanzar el diagnóstico.

En cuanto al tratamiento de la dermatitis psoriasiforme inducida por inmunoterapia, la decisión debe tomarse junto con el oncólogo que se encarga del paciente. En 2024, el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología elaboraron recomendaciones acerca del manejo de la psoriasis en pacientes oncológicos⁶. Tanto la fotoquimioterapia con psoraleno y UVA (PUVA) como la fototerapia con UVB son opciones terapéuticas adecuadas

para pacientes con psoriasis y neoplasias en general. Establecieron que la ciclosporina no es una opción adecuada para estos pacientes. Asimismo, no recomiendan el metotrexato en pacientes con neoplasias hematológicas activas. La acitretina y el apremilast son opciones adecuadas. Respecto a los anti-TNF, no los consideran una buena opción, a pesar de que los estudios que los relacionan con un aumento de la incidencia de cáncer se realizaron en pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Crohn⁷. Por último, consideran los tratamientos anti-IL23 y anti-IL17 como una opción adecuada.

Sánchez-Martínez et al proponen un algoritmo terapéutico en función de la extensión y gravedad de las lesiones³. El primer paso consiste en evaluar la gravedad de la psoriasis. Se debe calcular la extensión de la enfermedad mediante el índice PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) y el BSA (*Body Surface Area*), y el impacto en la calidad de vida del paciente por el cuestionario DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

Si se trata de una psoriasis leve-moderada (PASI <10, BSA <10%, DLQI <10) el tratamiento de primera línea serán corticoides tópicos combinados con calcipotriol. Si nos encontramos ante una psoriasis moderada-grave (PASI >10, BSA >10, DLQI >10), estos autores proponen como tratamiento de primera línea la fototerapia o los retinoides orales. Esto se debe a que los retinoides orales y la fototerapia carecen de efecto inmunosupresor, evitando así un efecto negativo en el tratamiento y en la evolución de la neoplasia subyacente del paciente. En caso de contraindicación o fallo de tratamiento, se podría iniciar tratamientos biológicos o apremilast, siempre en consenso con el oncólogo³. En nuestra paciente con cáncer gástrico, el apremilast, sin embargo, no sería la mejor opción debido a su intolerancia gastrointestinal.

No está clara la influencia de la aparición *de novo* o la exacerbación de una psoriasis previa en la supervivencia del paciente⁸. Algunos estudios defienden la asociación entre inmunotoxicidad y aumento de supervivencia. No obstante, esto podría crear confusión, pues a mayor tiempo de inmunoterapia mayor beneficio del tratamiento, mayor supervivencia, pero mayor riesgo de toxicidad cutánea⁸.

CONCLUSIÓN

Las reacciones cutáneas mediadas por inhibidores de los puntos de control inmunológico son frecuentes, y suponen un motivo frecuente de consulta. Entre estas reacciones se encuentra la dermatitis psoriasiforme. Hay que mantener un alto grado de sospecha ante la aparición de lesiones psoriasiformes en pacientes que reciben inmunoterapia. El diagnóstico por lo general es clínico y la toma de decisiones debe tomarse en conjunto con el oncólogo, siendo recomendable el seguimiento del paciente por ambas partes.

Declaración de conflicto de intereses de los autores

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Consideraciones éticas

Para el presente caso clínico, se ha contado con el consentimiento del paciente, así como también se han seguido los protocolos del hospital sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Financiamiento

Este artículo no ha percibido ningún tipo de financiación procedente de entidades públicas ni privadas, así como tampoco comerciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, Lacouture ME, Kiuru M. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(4):1130-1143. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.105.
2. Sahuquillo-Torralba A, Ballester-Sánchez R, Pujol-Marco C, Botella-Estrada R. Pembrolizumab: a new Drug That Can Induce Exacerbations of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(3):264-266. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2015.07.012.
3. Sánchez-Martínez E, Sáez-Belló M, Ochendusko S, Mateu-Puchades A. Psoriasis and Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Immunotherapy: Three Cases, a Review of the Literature, and a Proposed Management Algorithm. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(4):427-431. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.05.017.
4. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos [Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases]. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(4):281-290. Spanish.
5. Kim DH, Jeong NJ, Im M, Lee Y, Seo YJ, Lee JH. Psoriasis induced by trastuzumab (Herceptin®). *Ann Dermatol*. 2013;25(2):229-231. doi: 10.5021/ad.2013.25.2.229.
6. Puig L, Notario J, López-Ferrer A, Scheneller-Pavelescu L, Pérez B, Galache C, et al. Recommendations from the Spanish Academy of Dermatology and Venereology Psoriasis Working Group on the Management of Patients with Cancer and Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(7):T702-T711. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2024.05.011.
7. Balda A, Wani I, Roohi TF, Suman, Krishna KL, Mehdi S, et al. Psoriasis and skin cancer - Is there a link? *Int Immunopharmacol*. 2023;121:110464. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110464.
8. Halle BR, Betof Warner A, Zaman FY, Haydon A, Bhav P, Dewan AK, et al. Immune checkpoint inhibitors in patients with pre-existing psoriasis: safety and efficacy. *J Immunother Cancer*. 2021;9(10):e003066. doi: 10.1136/jitc-2021-003066.