

Psoriasis pustulosa generalizada

AMALIA PANZARELLI¹

Resumen

La Psoriasis Pustulosa Generalizada (PPG) es una rara y distintiva variante de la psoriasis caracterizada por la aparición de múltiples pústulas estériles sobre piel normal o inflamada, además de manifestaciones sistémicas como fiebre o malestar general, alteración de algunos parámetros de laboratorio e histopatología característica en especial la presencia de pústula espongiiforme. El tratamiento varía de acuerdo a la extensión y severidad. Acitetrin, ciclosporina, metotrexate e infliximab son consideradas terapias de primera línea. Adalimumab, etanercept, psoralenos mas PUVA, son modalidades de segunda línea.

Se presenta un caso de PPG donde fue necesaria terapia rotacional por efectos secundarios y falta de respuesta, requiriendo finalmente el uso de anti TNF con evolución satisfactoria.

Palabras clave: *psoriasis; psoriasis pustulosa; tratamientos de psoriasis pustulosa; acitetrin; adalimumab.*

Generalized pustular psoriasis

Summary

Generalized pustular psoriasis (GGP) is a distinctive rare variant of psoriasis which may become complicated by systemic alterations characterized by pustules on normal-appearing or inflamed erythematous skin. Diagnostic criteria include systemic symptoms such as fever and malaise, laboratory test alterations and the presence of histopathologically confirmed spongiform pustules. Treatment of GGP should be governed by the extent of involvement and severity of disease. Acitetrin, cyclosporine, methotrexate and infliximab are considered to be first-line therapies for patients with GGP. Adalimumab, etanercept and psoralen plus ultraviolet A are second line modalities in this setting.

I present a case of PPG where necessary rotational therapy due to side effects and lack of response was eventually requiring the use of anti-TNF with satisfactory outcome.

Key words: *psoriasis; pustular psoriasis; treatment of pustular psoriasis; acitetrin; adalimumab.*

Introducción

La Psoriasis Pustulosa Generalizada (PPG) es una variante infrecuente y severa de la psoriasis caracterizada por la presencia de pústulas estériles múltiples sobre piel normal o sobre placas papuloescamosas inflamatorias. Puede estar acompañada de malestar general, fiebre, astenia, anorexia, leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda.^{1, 2}

En el tipo Von Zumbusch, la erupción es difusa, con fiebre y escalofríos, asociada a dolor cutáneo y de inicio abrupto, pudiendo llegar a ser letal, pero hay otras formas de presentación de curso crónico y benigno, adoptando clínicamente patrones policíclicos o en anillos.² Ambas formas pueden sobreponerse en ocasiones y complicarse con infecciones o afectación sistémica.^{1, 2, 3}

¹ Dermatólogo. Clínica Vista Alegre
Autor para correspondencia:
Amalia Panzarelli
boreal.star@gmail.com

Caso clínico

Paciente femenina de 73 años, quien tenía un año presentando placas eritemato pustulosas en tronco, las cuales cedían espontáneamente y en ocasiones recibiendo antibióticos, antihistamínicos y/o antifúngicos orales. Un mes previo a la consulta presenta brote más extenso que no responde a los medicamentos antes mencionados, acompañada de mialgias y malestar general sin fiebre.

Antecedentes Personales: Hipertensión Arterial controlada con Losartán y Carvedilol. Resto no contributorios.

Al examen físico se observaban placas confluentes eritemato descamativas con pústulas y micropústulas sobre las placas, y otras de distribución periférica, afectando tronco anterior y posterior, abdomen y muslos. (Figuras 1,2,3) Afebril, sin adenopatías ni visceromegalias.

Exámenes paraclínicos que comprendían: perfil hemático, renal, hepático, tiroideo, calcio y fósforo, anticuerpos para virus de hepatitis A,B,C y PCR, estaban normales y/o negativos. VSG:40 mm, persistente.

Biopsia de lesión pustulosa reportó: capa córnea ortoqueratótica con pústula intracorneal. Espongiosis. Presencia de exocitosis suprabasal de neutrófilos y pústulas espongiiformes. En

dermis, infiltrado inflamatorio perivascular superficial e intersticial linfocitario con neutrófilos. Diagnóstico: Psoriasis pustulosa.(Figura 4 y 5)

Inicia tratamiento con acitetrin 25 mg/día con notable mejoría clínica pero con efectos adversos intensos, a saber: queilitis, xerosis, piel hipersensible en extremo asociada a prurito e infecciones a repetición en dorso de manos y brazos que ameritaban uso de antibióticos orales. También ojos secos e irritables, mialgias y microhematuria, lo cual llevó a su omisión.

Recibe metotrexate oral 15 mg/semana, sin mejoría, después de un mes de tratamiento motivo por el cual fue suspendido y se solicitan exámenes para inicio de biológicos, los mismos reportaron:

PPD: 15 mm

Rx tórax: pequeñas calcificaciones hiliares.

Evaluada por neumóloga concluye, TBC latente e inicia quimioprofilaxis con Isoniazida 300 mg/día a recibir por un año. Seis semanas después, comienza tratamiento con adalimumab según esquema tradicional: 80 mg SC de inicio, 40 mg SC a la semana y luego 40 mg SC cada 15 días. A la 5ta dosis ya no presentaba pústulas ni descamación, con buena tolerancia (6 meses de seguimiento).



Figura 1: Placas eritemato pustulosas descamativas, tronco posterior.

Figura 2: Pústulas estériles sobre piel eritemato inflamatoria descamativa, mama derecha y V del tórax.

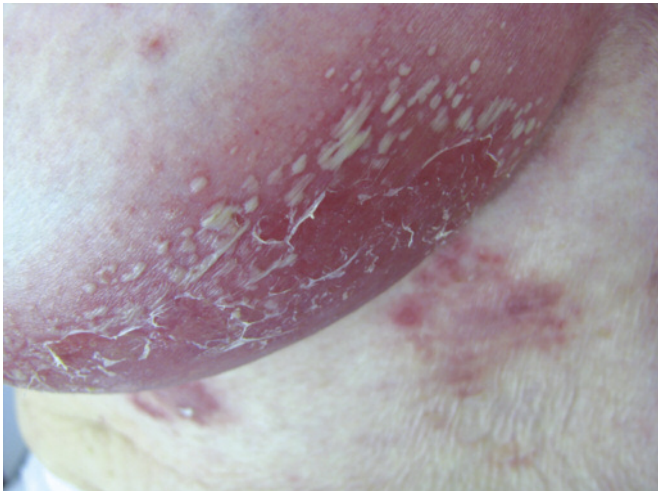


Figura 3: Acercamiento donde se observan pústulas estériles de 2 a 3 mm de diámetro sobre placa inflamatoria y en la periferia de la misma.

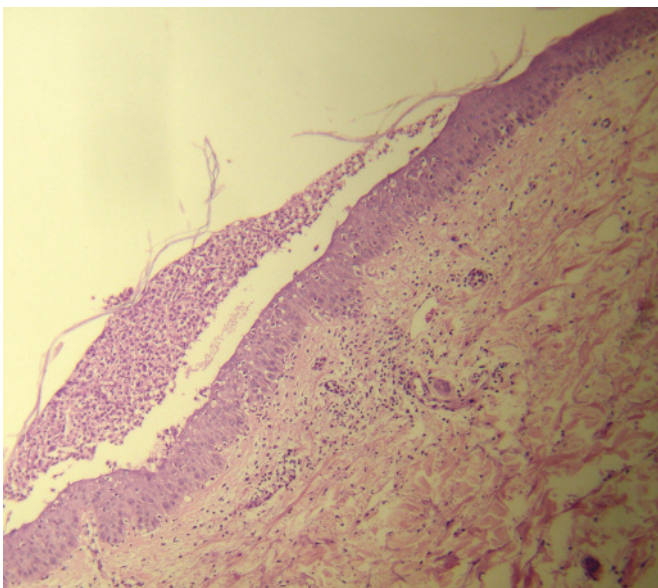


Figura 4: Pústula intracorneal, espongiosis, exocitosis y presencia de pústulas espongiiformes de Kogoj en la epidermis. H-E, x10.

Discusión

Los criterios diagnósticos para referirnos a PPG han sido sugeridos por Umezawa y colaboradores en 2003,⁴ e incluyen:

1. Presencia de múltiples pústulas estériles sobre piel eritematosa.
2. Manifestaciones sistémicas: fiebre, malestar general, artralgias y/o mialgias.

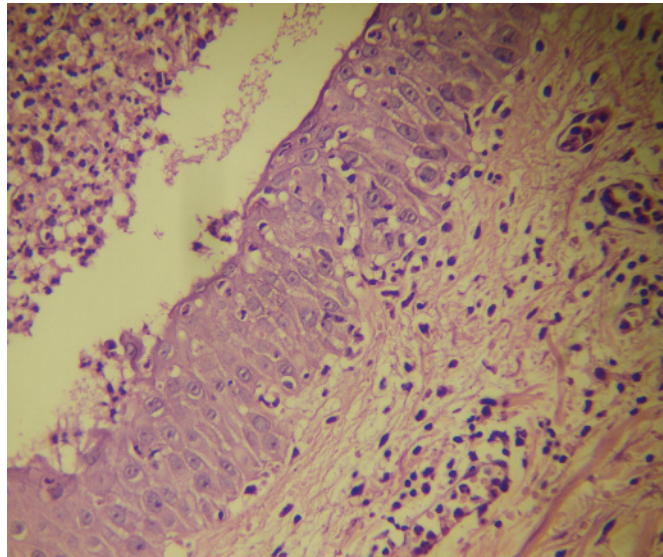


Figura 5: Espongiosis, exocitosis suprabasal de neutrófilos. En dermis, infiltrado inflamatorio intersticial linfocitario y con neutrófilos. H-E, x40.

3. Histopatología confirmatoria, especialmente presencia de pústula espongiiforme.

4. Uno o más parámetros de laboratorio alterados: VSG, PCR, ASTO, IgG o IgA, hipoproteinemia, hipocalcemia, leucocitosis con desviación a la izquierda.

La paciente presentada reunía los cuatro criterios.

Se han identificado varios factores patogénicos, el más reciente se refiere a la mutación del gen que codifica para el agonista de la Interleuquina-36. Esta mutación predice la sustitución de un residuo de prolina por leucina en la posición 27. Esta estructura aberrante de la IL-36RN traería una disminución de su función y una menor inhibición de las vías pro inflamatorias.⁵

Aunque la mayoría de los casos de PPG es primaria, se conocen desencadenantes variados tales como: tabaquismo, embarazo, infecciones, anticonceptivos, terbinafina, fluoxetina, suspensión de corticoterapia oral, ciclosporina y estados que cursan con hipocalcemia o hipotiroidismo.^{2,3}

El TNF tiene un rol esencial en la patofisiología de la psoriasis. La lesión psoriática está caracterizada por la presencia de células T activadas, proliferación de queratinocitos anormales, excesiva producción de TNF y de otras citoquinas y quimosinas.⁶ Se ha reportado inducción o exacerbación de psoriasis vulgar y de la forma pustulosa, especialmente la palmoplantar, por medicamentos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (anti-TNF).¹ Seneschal y col.⁷ creen que las erupciones psoriasisiformes después de anti-TNF no son psoriasis verdaderas sino erupciones liquenoides por medicamentos.

Por ser una enfermedad poco frecuente, es difícil la realización de estudios controlados para establecer recomendaciones terapéuticas por lo que hay que seguir guías sobre el tratamiento, elaboradas por consenso. Se han desarrollado múltiples guías clínicas, siendo la más reciente la elaborada por Medical Board of the National Psoriasis Foundation (MBNPF), basada en series de casos.¹

Siguiendo MBNPF, el tratamiento de primera línea en PPG del adulto es acitetrín. La PPG responde mejor a retinoides sistémicos como monoterapia que en otras formas de psoriasis.⁸

Acitretin modula la diferenciación celular de la epidermis, disminuye la inflamación en epidermis y dermis; regula el crecimiento y la diferenciación terminal de los queratinocitos. Ha mostrado que puede activar los tres subtipos de receptores nucleares del ácido retinoico.⁸ La dosis inicial es 0,75 a 1mg/Kg/día, pudiendo evidenciarse efectos favorables dentro de los 10 días siguientes al inicio. Cuando la psoriasis mejora pueden emplearse dosis de mantenimiento que van de 0,125 a 0,25 mg/Kg/día.^{1,8}

La incidencia de efectos adversos a tener presentes comprende: toxicidad mucocutánea manifestada como queilitis, descamación, xerosis, alopecia, hipersensibilidad, rinitis, distrofia ungueal, epistaxis. Los pacientes frecuentemente encuentran estos síntomas extremadamente difíciles de aceptar. Esto ocurrió con la paciente presentada.

Otros efectos secundarios a recordar son: ojos secos, artralgias y mialgias, hiperlipidemia (25-50 %), hepatotoxicidad, depresión, teratogenicidad y raros casos de pseudotumor cerebral.⁸

Metotrexate es recomendado en pacientes con PPG que no han respondido o no han tolerado acitetrín. Tiene lento inicio de acción, requiriéndose de varias semanas para alcanzar una dosis efectiva. La dosis sugerida es de 5 a 15 mg semanal dependiendo de la severidad y requiere vigilancia hematológica especialmente en mayores de 70 años.¹

Hepatotoxicidad es otro efecto secundario a tener en cuenta.² Esta modalidad se empleó en la paciente presentada, sin mejoría.

Ciclosporina es una alternativa a los retinoides y se muestra eficaz en PPG a dosis de 2,5 a 5 mg/Kg/día. El inicio de acción es relativamente rápido con mejoría reportada a las 2 semanas de inicio de la terapia.¹ Actúa por inhibición de la liberación de citoquinas, específicamente IL-2, mediante la unión y desactivación de la calcineurina. La hipertensión arterial es una contraindicación al uso de este fármaco, como es el caso de nuestra paciente.

Inhibidores del TNF-alfa tales como infliximab, adalimumab y etanercept se vienen reportando como seguros y convincentes por su rápida eficacia, lo cual es muy importante en formas de

psoriasis severa que pueden amenazar la vida del paciente como la PPG.^{1,9,10}

Varios trabajos^{1,2,9} han comunicado rápida mejoría de PPG con inhibidores del TNF alfa como infliximab, con respuestas altamente satisfactorias, en poco tiempo (48-72 horas) y sin significativos efectos adversos. La administración endovenosa, requiriendo infusiones lentas de más de 2 horas, pueden limitar su utilización en algunos casos.²

Recomendaciones terapéuticas de segunda línea incluyen: adalimumab, etanercept, terapia tópica y fototerapia.¹ (Algoritmo en TABLA I)

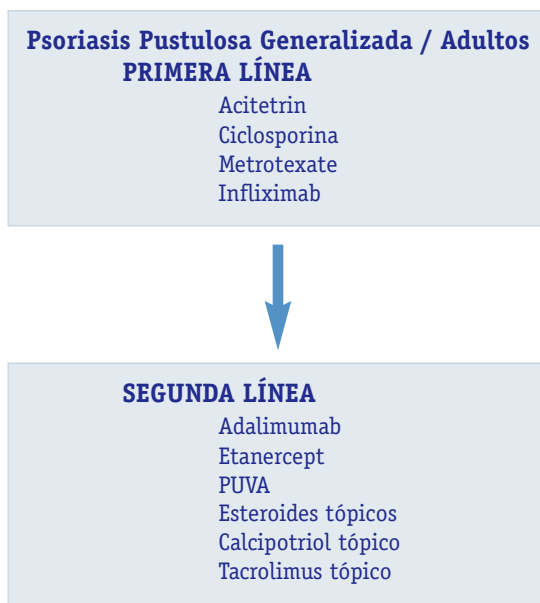


Tabla 1:
Algoritmo. Tratamiento de la Psoriasis Pustulosa Generalizada en Adultos. Fuente: Robinson A, et al. J Am Acad Dermatol 2012; 67:279-88

Adalimumab, se ha mostrado efectivo y bien tolerado en casos reportados de PPG, como monoterapia,^{10,11} tal como sucedió con la paciente presentada.

Infecciones serias resultan ser el efecto secundario más común notificado y el más temido por administración de anti TNF-alfa, sin embargo, en ocasiones son estos medicamentos la única alternativa de tratamiento cuando fallan o no se puede continuar con las terapias tradicionales.¹⁰ Así mismo, es desconcertante que en pocos casos, los inhibidores-TNF puedan provocar una respuesta paradójica y empeoramiento de la psoriasis pre existente. La mayoría de los pacientes reportados con este tipo de situaciones tenían historia de artritis reumatoide o enfermedad inflamatoria intestinal.^{1,11}

Conclusiones

La PPG debe ser vista como una enfermedad sistémica. La elección del tratamiento depende de la severidad y factores de riesgo. La data es extremadamente limitada en este tipo de psoriasis por lo que habría que fomentar futuros estudios para optimizar el manejo y elección terapéutica. La rápida mejoría y buena tolerancia, permiten sugerir los anti TNF-alfa como monoterapia en PPG en casos de no poder continuar con tratamientos convencionales. ●

Conflictos de intereses: Ninguno

Agradecimientos:

A la Dra Katrina Fernández por procesamiento y lectura de la biopsia.
Al Dr Pedro Arzola por la toma de las microfotografías.

Referencias

1. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:279-88.
 2. Palomo Arellano A, Torres Iglesias LM, Cervigón Gonzalez B, et al. Generalized pustular psoriasis: treatment with etanercept. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(5):224-26.
 3. Grinberg M, Gonzalez Bombardiere S, Cataldo Cerda K. Psoriasis pustulosa. *Piel* 2013;28:320-2.
 4. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 2003;295(Suppl):S43-54.
 5. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* 2011;365:620-8.
 6. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151:3-17.
 7. Seneschal J, Lepreux S, Boussou-Gauthier ML, et al. Psoriasisiform drug eruptions under anti-TNF treatment of arthritis are not true psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:77-80.
 8. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe N. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:467-76.
 9. Elewaski B. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:796-7.
 10. Jordan J, Bieber T, Wilsman-Theis D. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):592-3.
 11. Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat* 2005;16:350-52.
- Infection Diseases. Ginebra, Suiza: World Health Organization 2000. p 121-27.

Pertenecer a la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética es Importante.

Si eres dermatólogo y aun no estás inscrito a la Sociedad te invitamos a convertirte en miembro:

Requisitos

Para Ingresar como miembro ACTIVO a la Sociedad

- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
- Llenar planilla respectiva (descargar en svderma.org)
- Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
- Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
- Copia de Título de Médico.
- Copia de Título de Dermatólogo
- Currículum
- Copia de Cédula de Identidad
- Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

Para Ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

- Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
- Llenar planilla respectiva (descargar en svderma.org)
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)

CV. Cumplir con una de las siguientes pautas

- Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal, o
- Haber publicado tres trabajos como coautor, o
- Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales
- Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas en 3 años consecutivos.
- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual

Para ingresar como miembro Titular

- Llenar planilla respectiva. (descargar en svderma.org)
- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Mensual de la Sociedad Venezolana de Dermatología y Médica Quirúrgica y Estética

Beneficios de ser miembro

- Seguro de Mala Praxis Profesional al estar solvente con la anualidad.
- Suscripción a la revista Dermatológica Venezolana.
- Precios especiales en Jornadas y Congresos.
- Posibilidad de aplicar a Becas, Pasantías extramuro, AAD, Congreso Mundial de Estética y otros.
- Derecho a voz y voto en las Reuniones de la Asamblea de la SVDMQE (Miembros Titulares).
- Pertenecer a las Comisiones de Trabajo.