



Caso clínico

**Psoriasis pustulosa generalizada
desencadenada por el uso inadecuado de corticoides sistémicos
en un paciente con psoriasis vulgar**

Formaggia V¹, Chessé C¹, Marabini N¹, Tenerinni ML¹, Innocenti AC¹

1-Hospital Luis Carlos Lagomaggiore. Mendoza. Argentina.
Correo electrónico de contacto: formaggiav@gmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2019 - 04 de diciembre de 2019

RESUMEN

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad sistémica, poco frecuente y potencialmente mortal. Puede presentarse en pacientes con antecedentes de psoriasis vulgar (PV) o iniciarse sin ellos. Se han descrito mutaciones genéticas implicadas en su patogénesis. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de pústulas estériles múltiples, acompañadas de eritrodermia. Puede ser

desencadenada por fármacos, virus o infecciones bacterianas, e incluso por el embarazo. El tratamiento de primera y segunda línea puede no ser efectivo en algunos pacientes. En este artículo, se describe un caso de PPG de difícil manejo.

Palabras claves: Psoriasis pustulosa, citomegalovirus, corticoterapia sistémica.

ABSTRACT

Generalized pustular psoriasis (PPG) is a systemic, rare, and life-threatening disease if not treated in time. Genetic mutations involved in its pathogenesis have been described. Clinically it is characterized by the presence of multiple sterile pustules, accompanied by erythroderma. It can be triggered by drugs,

viruses or bacterial infections, even by pregnancy. First and second line treatment may not be effective in some patients. In this article, a case of psoriasis difficult to manage is described.

Key words: Pustular psoriasis, citomegalovirus, systemic corticosteroid.

Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad poco frecuente, multisistémica y grave. Clínicamente caracterizada por la aparición de pústulas estériles, no foliculares, acompañadas de eritrodermia. Su evolución puede ser aguda, subaguda o crónica y su

presentación, en algunos casos, es precedida por un historial de psoriasis en placas⁽¹⁾. Afecta generalmente a adultos, aunque también se han descrito casos en niños.⁽²⁾ En este artículo se describe un caso clínico y se realiza una revisión bibliográfica del tema.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 37 años con antecedentes de psoriasis vulgar desde los 5 años, quien consultó por progresión de lesiones en piel. Una semana previa, había requerido internación en otro nosocomio por celulitis de miembro inferior derecho, en donde recibió tratamiento antibiótico (ampicilina-sulbactam) e hidrocortisona endovenosa (EV), sin esquema de descenso posterior. Al examen físico presentó, malestar general asociado a fiebre, taquicardia, taquipnea e hipertensión arterial. Al examen dermatológico se evidenció eritrodermia, acompañada de pústulas pequeñas que confluían afectando amplias zonas. (Imágenes 1,2 y 3). En palmas, plantas y región subungueal denotaba marcada hiperqueratosis. En los estudios complementarios realizados se encontró leucocitosis y reactantes de fase aguda aumentados.

Teniendo en cuenta los antecedentes personales, la clínica y los resultados de laboratorio, se sospechó el diagnóstico de psoriasis pustulosa generalizada tipo von Zumbusch, por lo cual se decidió su internación en el Servicio de Clínica Médica, donde inició tratamiento con ciclosporina 200 mg/día, difenhidramina, ampicilina-sulbactam y vancomicina endovenosa EV. Se indicó clobetasol y emolientes tópicos. Al décimo día

de internación, intercurrió con episodio de neumonía intrahospitalaria y candidiasis oral, por lo que se instauró tratamiento con meropenem, colistin y fluconazol EV, con respuesta favorable. Siete días posteriores, tras el empeoramiento de lesiones previas y aparición de nuevas pústulas en piel, se decidió incrementar la dosis de ciclosporina a 400 mg/día y agregar acitretin 25 mg/día. En el transcurso de la internación, el paciente presentó múltiples interurrencias infecciosas, con requerimiento de terapia antibiótica de amplio espectro. Debido a la presencia de sintomatología respiratoria (disnea progresiva y taquipnea), se realizó tomografía computada de tórax que evidenció infiltrados pulmonares bilaterales asociados a seroconversión de citomegalovirus (CMV). Además, se realizó serología para Ag PP65 que resultó positiva. Estos hallazgos se interpretaron como reactivación de CMV y se inició tratamiento con ganciclovir EV. El paciente presentó, además, insuficiencia renal aguda, por lo que se suspendió ciclosporina. Por los antecedentes de infecciones potencialmente mortales, se desestimó la posibilidad de iniciar terapia biológica y se agregó al tratamiento prednisona 20 mg/día. El paciente fue dado de alta luego de 60 días de internación, con esquema de descenso de corticoides, acitretin 25 mg/día y valganciclovir profiláctico.

Discusión

La PPG es una enfermedad inflamatoria sistémica que se caracteriza por la presencia de pústulas visibles que asientan sobre piel eritematosa, y que característicamente, se acompaña de malestar general y fiebre.⁽¹⁾

La PPG puede manifestarse a cualquier edad, siendo más frecuente en la quinta década de vida. Su prevalencia es mayor en el sexo femenino.⁽¹⁾

Su clasificación incluye a la psoriasis aguda o variante de von Zumbusch, la cual se presenta en un porcentaje elevado de pacientes adultos (50-90%), la psoriasis pustulosa del embarazo y la infantil.⁽³⁾ En nuestro paciente, la PPG se presentó en forma aguda, con pústulas visibles en la totalidad de la superficie cutánea, incluidas palmas y plantas.

La fisiopatología es desconocida. Puede presentarse *de novo* o en pacientes con historia de PV. Se han observado mutaciones en los genes IL36RN y CARD14. El IL36RN, codifica al receptor antagonista de interleuquina 36 (IL36Ra), el cual controla la respuesta inflamatoria a través de la inhibición de las IL-36 (α , β , γ). Cuando existe una mutación, esta vía queda liberada y, de esta manera las vías proinflamatorias pueden activarse en forma permanente.^(3,4) Es la alteración más frecuentemente observada en los pacientes con PPG (20%).⁽³⁾ Se encuentra descripta, principalmente relacionada con la PPG de *novo*. En cambio, la mutación de CARD14, se ha descripto en pacientes con antecedentes de PV. En nuestro paciente no se pudo realizar el estudio genético para determinar el tipo de mutación, pero podríamos inferir que podría ser portador de una mutación CARD14. Algunos autores han asociado estas mutaciones a formas más severas de la enfermedad y a edades más tempranas de comienzo de la misma, con un promedio entre 30-40 años. El estudio genético de rutina no está recomendado en todos los casos, sino en aquellos pacientes con PPG con una edad comprendida dentro de este rango.^(3,5)

Existen desencadenantes involucrados en el inicio de esta dermatosis. Dentro de ellos se mencionan a los medicamentos (AINES, amoxicilina, clopidogrel, terbinafina, entre otros). La suspensión no gradual de terapia sistémica con corticoides se menciona dentro de este grupo. También se ha relacionado a infecciones víricas como virus de la varicela zoster (VVZ), Epstein Barr (VEB), CMV o infecciones bacterianas, así como a vacunas, hipocalcemia y embarazo.⁽¹⁾ Con respecto al síndrome metabólico, si bien se ha demostrado

su relación con la psoriasis vulgar, no se ha podido comprobar su implicancia en la patogenia de la PPG.⁽³⁾

En el caso clínico descripto se recalcan los antecedentes personales de psoriasis vulgar, así como la presencia de un desencadenante establecido, como lo es el tratamiento con corticoides sistémicos, sin descenso escalonado posterior. Además, durante la exacerbación de la psoriasis se constató reactivación de CMV. El CMV es un virus oportunista de la familia herpesvirus. En pacientes inmunocompetentes produce una infección asintomática o transitoria en la que las manifestaciones cutáneas son raras. Puede presentarse con compromiso sistémico causando retinitis, colitis, hepatitis, encefalitis o, como en el caso de nuestro paciente, neumonía intersticial.^(6,7)

Clínicamente la PPG se manifiesta con múltiples pústulas estériles, aisladas o agrupadas sobre una superficie cutánea eritematosa. En los estudios complementarios de laboratorio puede observarse proteína C reactiva aumentada y eosinofilia en sangre periférica.⁽¹⁾

En la histología de la biopsia de piel, además de los hallazgos típicos de la psoriasis vulgar, se evidencian pústulas espongiiformes de Kogoj (acumulaciones de neutrófilos en el espacio subcórneo) que, si bien no son específicas, constituyen un hallazgo habitual. Otra característica es la presencia de microabscesos de Munro e infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular.⁽⁸⁾

El principal diagnóstico diferencial de la PPG se plantea con la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), farmacodermia caracterizada por la aparición aguda de pústulas asociadas a eritrodermia. Clínicamente se diferencian por que la PEGA tiene una rápida evolución, sin relación con antecedentes de psoriasis vulgar y con resolución espontánea una vez que el fármaco es discontinuado. Otros diagnósticos diferenciales incluyen dermatosis lineal por IgA y dermatosis pustular subcórnea.⁽¹⁾

Los tratamientos de primera línea incluyen retinoides, como acitretin, ciclosporina y

metotrexate. Como tratamiento de segunda línea se encuentran los biológicos, medicamentos sistémicos, creados mediante técnicas de biología molecular, que actúan sobre los mecanismos patogénicos que desarrollan la enfermedad, como anti-TNF α (infliximab), anti IL17 (secukinumab), anti IL12 y 23 (ustekinumab) y, apremilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4, indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa y psoriasis en placas moderada a grave.^(9,10)

Es importante recordar no iniciar corticoterapia sistémica en pacientes con psoriasis vulgar, excepto que no haya otra opción terapéutica, ya que su uso se encuentra entre los desencadenantes de la PPG.⁽¹¹⁾

Conflictos de intereses

Los autores no presentan conflicto de intereses.

La indicación de apremilast, se basó en la falta de respuesta por parte del paciente a los tratamientos de primera línea, y la imposibilidad para adoptar otras terapias debido a la presencia de múltiples comorbilidades.

Conclusión

Reconocer a la PPG como una enfermedad sistémica y grave, que debe ser rápidamente sospechada para instaurar un tratamiento adecuado y, así contribuir a disminuir la morbilidad y complicaciones asociadas, potencialmente mortales.

Tener en cuenta las enfermedades de base del paciente, antes de indicar tratamiento con corticoides sistémicos y, en el caso de hacerlo, no suspender el tratamiento sin un esquema de descenso pautado y escalonado.

Imágenes



Imagen 1: Psoriasis pustulosa generalizada. Pústulas pequeñas que confluyen sobre base eritrodermica



Imagen 2: Queratodermia palmoplantar



Imagen 3: Queratodermia palmoplantar

Referencias bibliográficas

1. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1645-51.
2. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127:1339-45.
3. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15:907-19.
4. Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden A, Tsai TF, Morita A, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2019;380:981-3.
5. Sawabe Y, Hayashi K, Kamata M, Nagata M, Fukaya S, Fukuyasu A, et al. Case of generalized pustular psoriasis with coexisting mutations in IL36RN and CARD14. *J Dermatol.* 2019;46:368-70.
6. Ali FR, Green R, McMullen E, Motta L, Juez MR. Cutaneous cytomegalovirus complicating pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;171:670-1.
7. Yoneda K, Matsuoka-Shirahige Y, Demitsu T, Kubota Y. Pustular psoriasis precipitated by cytomegalovirus infection. *Br J Dermatol.* 2012;167:1186-9.
8. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol.* 2018;45:1235-70.
9. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1029-72.
10. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. *Exp Dermatol.* 2018;27:1067-77.
11. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction?: Systemic steroids in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2013;27:1022-5.