

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



REVISIÓN

Conectivopatías y psoriasis

L. Cuesta-Montero* e I. Belinchón

Sección de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 11 de diciembre de 2010; aceptado el 2 de marzo de 2011

Accesible en línea el 4 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Dermatomiositis;
Artritis reumatoide;
Lupus eritematoso
sistémico;
Esclerodermia

KEYWORDS

Psoriasis;
Dermatomyositis;
Rheumatoid arthritis;
Systemic lupus
erythematosus;
Scleroderma

Resumen La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica de etiología autoinmune muy frecuente en nuestro medio. Las enfermedades del tejido conectivo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la anormal función o estructura de uno o varios elementos del tejido conectivo, de origen autoinmune. Pese a la alta frecuencia de la psoriasis en la población general, son pocos los casos publicados en los que coexistan psoriasis y enfermedades del tejido conectivo, como lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, esclerodermia o artritis reumatoide. Sin embargo, dadas las implicaciones clínicas y, principalmente, terapéuticas que presentan estos pacientes, resulta importante conocer estas asociaciones. La más frecuentemente descrita es la de psoriasis y lupus eritematoso sistémico, aunque son pocos los estudios publicados y la mayoría se basan en casos únicos. También trataremos las características específicas de los pacientes con dermatomiositis y psoriasis, principalmente de tipo clínico. Abordaremos de forma más breve la coexistencia de esclerodermia sistémica y psoriasis, y de artritis reumatoide y psoriasis. Se pretende, por tanto, realizar una revisión de la literatura sobre psoriasis y su coexistencia con enfermedades reumatológicas, que comprende aspectos etiopatogénicos, clínicos y terapéuticos. Además queremos resaltar el manejo multidisciplinar que requieren estos pacientes, generalmente entre el reumatólogo y el dermatólogo.

© 2010 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Connective Tissue Diseases and Psoriasis

Abstract Psoriasis is an autoimmune chronic inflammatory skin disease that is common in Spain. Connective tissue diseases are a heterogeneous group of conditions characterized by the abnormal function or structure of one or more of the elements that make up connective tissue. These diseases are also autoimmune in origin. In spite of the high prevalence of psoriasis in the general population, its association with a connective tissue disease such as systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, scleroderma, or rheumatoid arthritis has only occasionally been reported. It is nevertheless important to have an understanding of such associations, given their significant clinical and therapeutic implications. The association between psoriasis and systemic lupus erythematosus is the one most often described, although the few reports

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lcuestamontero@hotmail.com (L. Cuesta-Montero).

available in the literature have mostly involved single cases. This review will also look at the characteristics of patients with psoriasis and dermatomyositis, mainly focusing on clinical features. The associations between psoriasis and either rheumatoid arthritis or systemic sclerosis will be examined more briefly. The review therefore aims to reflect the literature on psoriasis in association with rheumatic diseases, including coverage of etiologic, pathogenic, clinical, and therapeutic aspects. We emphasize that such cases should be managed by a multidisciplinary team in which care will usually be shared by a rheumatologist and a dermatologist.

© 2010 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades del tejido conectivo y la psoriasis son entidades habituales en nuestra consulta, sin embargo son pocos los pacientes en los que coexisten ambas entidades, y en estos casos las manifestaciones son diferentes a las del paciente con psoriasis o con una enfermedad del tejido conectivo aisladas. Además, en la literatura la mayoría de los datos se refieren a casos únicos o series cortas de pacientes, y no existen estudios controlados ni artículos de revisión. Por todo ello creemos que es de gran interés la revisión de estas asociaciones desde el punto de vista de su patogenia común, sus características clínicas y, por último, su manejo terapéutico.

Las enfermedades del tejido conectivo constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades, algunas hereditarias y otras adquiridas, que se caracterizan por la anormal función o estructura de uno o varios elementos del tejido conectivo, como el colágeno, la elastina, los mucopolisacáridos, etc. Constituyen una de las 10 categorías en las que se agrupan las enfermedades reumatológicas según el *American College of Rheumatology* (tabla 1), e incluyen diversas entidades como lupus eritematoso, artritis reumatoide y síndrome de Felty, artritis crónica juvenil y enfermedad de Still del adulto, esclerodermia, fascitis, polimiositis, vasculitis, síndrome de Sjögren y polimialgia reumática, entre las más importantes¹. En esta revisión abordaremos la coexistencia de psoriasis con el lupus eritematoso sistémico (LES), la dermatomiositis, la esclerodermia, así como con la artritis reumatoide (AR).

Tabla 1 Clasificación de las enfermedades reumatológicas, según el *American College of Rheumatology*, 1983, adaptado¹

Enfermedades difusas del tejido conectivo (conectivopatías)
Artritis asociada a espondilitis
Artrosis
Síndromes reumáticos asociados a agentes infecciosos
Enfermedades metabólicas/endocrinas asociadas a reumatismos
Neoplasias
Trastornos neurovasculares
Enfermedades óseas y cartilaginosas
Trastornos articulares
Grupo heterogéneo de entidades con manifestaciones articulares

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria frecuente, cuya prevalencia media mundial se estima alrededor del 2%, si bien en España, según el estudio Epiderma², es ligeramente inferior (1,4%). Pese a su prevalencia en la población general son pocos los casos publicados en los que coexisten psoriasis y enfermedades del tejido conectivo. Aunque la patogenia de la psoriasis no está claramente establecida, al igual que la de la mayoría de las conectivopatías se cree que en los pacientes que presentan ambas entidades podría existir una base autoinmune compartida, que comentaremos posteriormente^{3,4}.

La prevalencia de las enfermedades reumáticas es muy alta en España, del 23% según el estudio EPISER⁵; sin embargo, la de la AR o el LES es mucho menor. En este estudio se estima que en España la prevalencia de AR es de 500 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que a nivel mundial es de 300-1.200 casos por cada 100.000 habitantes¹ y la prevalencia de LES de 9 casos por cada 100.000 habitantes. Lo cierto es que los datos epidemiológicos relacionados con las enfermedades del tejido conectivo son más bien escasos; no obstante, a continuación señalamos los datos obtenidos de diversos estudios epidemiológicos españoles. En un estudio realizado por López et al⁶, publicado en 2003, se encontró una prevalencia de lupus eritematoso sistémico de 34,1 casos por 100.000 habitantes, y una incidencia de 2,2 casos por 100.000 habitantes. En relación con la dermatomiositis, en un estudio publicado en 2007 por Vargas-Leguás⁷ et al se observó una incidencia de 4,9 casos por millón de habitantes al año en la población española. Aunque existen pocos datos sobre la prevalencia de esclerodermia en nuestro medio, en el estudio publicado por Villaverde-Hueso⁸ et al en 2007 se encontró una prevalencia de 0,23-2,58 casos por cada 10.000 habitantes.

Con todo esto podemos decir que las enfermedades del tejido conectivo son poco prevalentes en la población general. Como consecuencia de ello en la literatura hay pocas series publicadas, y la mayoría de los datos hacen referencia a casos únicos. A continuación describiremos cada una de estas 4 entidades por separado, realizando primero un abordaje etiopatogénico.

Inmunopatogenia de la psoriasis y enfermedades autoinmunes del tejido conectivo

La etiopatogenia de la psoriasis no está todavía claramente establecida, si bien se considera que existe una predisposición genética poligénica asociada con diversos factores

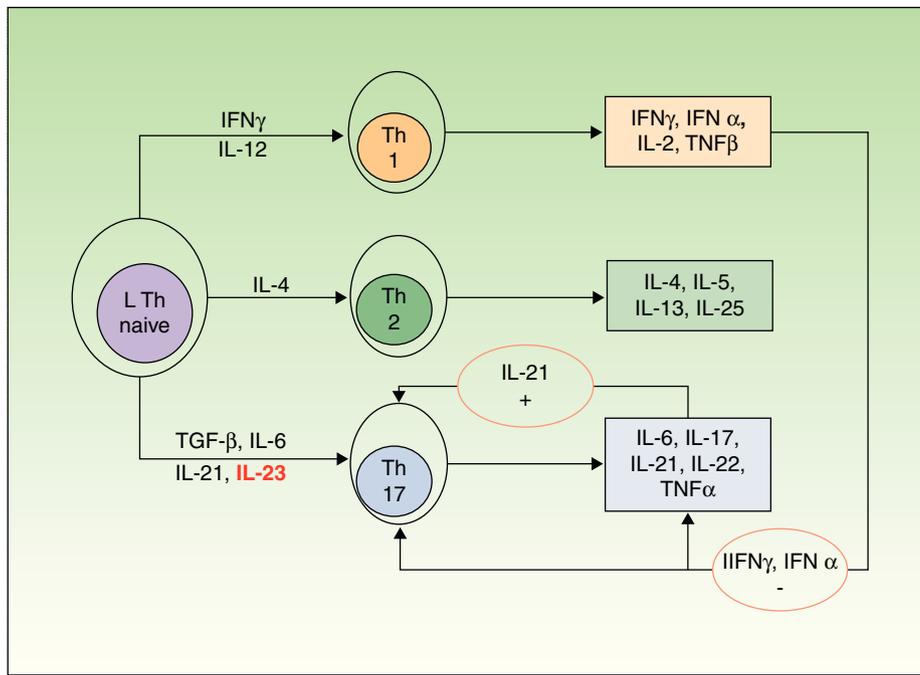


Figura 1 La diferenciación del linfocito T colaborador (Th) puede realizarse en tres líneas diferentes (Th1, Th2, Th17) según las diferentes citocinas que lo estimulen. En la diferenciación del linfocito Th17 intervienen varias citocinas; el TGF- α y la IL-6 son los principales encargados de la diferenciación a Th17, mientras que la IL-23 lo es de la supervivencia y proliferación del linfocito. Entre las múltiples citocinas secretadas por el linfocito Th17 la IL-21 ejerce un papel de retroalimentación positiva.

desencadenantes ambientales, como estrés, traumatismos, infecciones, drogas, etc.^{9,10}. El modelo de herencia de la psoriasis es bastante complejo¹¹, aunque se sabe que existe un componente genético, ya que los estudios en gemelos monocigóticos muestran un riesgo dos o tres veces mayor de psoriasis que en gemelos dicigóticos¹². Recientemente se han identificado diversos genes asociados a esta enfermedad, uno de los más importantes es el complejo de genes de susceptibilidad a psoriasis, conocido como PSORS (1 a 9)¹³. El principal determinante genético es el PSORS1, que se localiza en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del cromosoma 6p, y sería responsable de hasta el 50% de la transmisión genética¹⁴. Las diferentes formas clínicas de psoriasis tienen distinta expresión genética, al menos en cuanto al gen PSORS1^{15,16}. Así mismo, se han identificado alteraciones en la interleucina-12B, y en el receptor de la interleucina-23 que parecen constituir indicadores de riesgo de psoriasis¹⁷. Destacan además otros genes como el CDKAL1, localizado en el cromosoma 6p, que también se halla implicado en la enfermedad de Crohn y en la diabetes mellitus tipo 2¹⁸, o como la proteína zinc-finger 313 (ZNF313) o el gen PTPN22, presente en la diabetes mellitus tipo 1, la artritis juvenil idiopática, el LES o la AR^{11,19}.

El hecho es que la psoriasis no sólo comparte factores genéticos con otras enfermedades autoinmunes, como las conectivopatías AR o LES, sino también inmunológicos. Se pensaba que las células más importantes en la patogenia de estas enfermedades eran los linfocitos CD4 Th1, si bien en estos momentos se concede mayor importancia al papel que desempeña el linfocito Th17²⁰, un nuevo tipo de linfocito CD4 colaborador²¹ muy importante en muchas enfermedades autoinmunes^{21,22}.

Hasta hace unos años sólo se conocían dos tipos de linfocitos T colaboradores (Th), Th1 y Th2, pero en estos momentos hay un tercer tipo, el Th17. Las células Th1 actúan en el desarrollo de los linfocitos CD8, las células Th2 son responsables de la respuesta inmune mediada por anticuerpos, mientras que las células Th17 están implicadas en la respuesta inflamatoria de tipo autoinmune²³. La diferenciación del linfocito T colaborador *naïve* a uno u otro tipo depende del estímulo que recibe²¹ (fig. 1). La diferenciación a Th17 está principalmente mediada por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), mientras que la IL-23 contribuye a su supervivencia y proliferación. En las lesiones de psoriasis la IL-23 se halla elevada y disminuye cuando responden al tratamiento, por lo tanto existe una correlación directa entre la superproducción de IL-23 y la psoriasis activa. Se plantea que el eje IL-23/Th17 contribuiría de forma fundamental en la patogenia de la psoriasis²⁴.

Las principales citocinas secretadas por esta célula son la IL-6, IL-17, IL-21 y la IL-22, siendo estas dos últimas las que facilitarían la hiperproliferación del queratinocito^{23,25}. Además, la IL-21 actuaría retroalimentando la producción de linfocitos Th17. Las teorías más recientes proponen que un bloqueo únicamente de la IL-23 sería suficiente para mejorar la psoriasis. Otros autores sugieren que la neutralización de la IL-21 *in vivo* mediante receptores solubles o anticuerpos monoclonales también podría ser una herramienta para el tratamiento de la psoriasis²⁶.

Así, en el momento actual se postula que en la etiopatogenia de la psoriasis sería necesario que, en un individuo predispuesto genéticamente, un estímulo de naturaleza desconocida actuara sobre los queratinocitos de la epidermis,

que producirían una serie de mediadores químicos como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN γ) o interferón alfa (IFN α) (principales citocinas en la psoriasis), que activarían las células plasmocitoides dendríticas y a su vez las células dendríticas mieloides. Estas células, ya activadas, inducirían la diferenciación de linfocito T *naïve* a linfocito Th1 y Th17. A su vez, estas células migrarían a la piel, actuando como células presentadoras de antígeno y liberando citocinas como TNF- α , IFN γ , IL-23, IL-22, o IL-17, que inducirían la proliferación y la alteración de la maduración de los queratinocitos, lo que se traduciría en una hiperproliferación epidérmica, acontecimiento que, junto con el infiltrado inflamatorio de linfocitos T, constituye la base fundamental de las lesiones de psoriasis¹¹.

Esta complejidad etiopatogénica no es exclusiva de la psoriasis y, de hecho, parece que el linfocito Th17, así como las IL-17 y la IL-23, también están implicados en el LES, aunque se conoce poco sobre el papel de estas citocinas en humanos, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en ratones. De hecho se ha observado un aumento de linfocitos Th17 en el suero de algunos pacientes con LES, habiéndose detectado también IL-17 e IL-23 en los riñones de pacientes con nefritis lúpica, que podrían contribuir al daño renal²⁰. La disminución de la producción de IL-17 en ratones se ha correlacionado con una mejora de la enfermedad, por lo que se ha propuesto que la terapia anti-IL-17 podría ser una buena herramienta en aquellos pacientes en los que se demuestre un aumento de IL-17 en suero²⁷. Por otro lado, la IL-21 también está aumentada en el suero de estos pacientes, aunque parece no correlacionarse con la gravedad de la enfermedad²³. Recientemente se han identificado una serie de polimorfismos en el cromosoma 4q27, que contiene la IL-2 y la IL-21, asociados a LES, AR, psoriasis, colitis ulcerosa, diabetes y asma, lo que sugiere un factor genético común²⁸⁻³².

También en la AR el linfocito Th17 parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Se ha observado, tanto en ratones como en humanos con AR, un nivel aumentado de IL-17³³ e IL-21³⁴ en suero y en líquido sinovial que se correlaciona con el daño articular. De hecho, los ratones con déficit de IL-17 no desarrollan AR. Al igual que en la psoriasis se ha identificado como principal punto de bloqueo la IL-23, y además en la AR se ha propuesto el bloqueo de la IL-21 como opción para mejorarla, lo que se ha podido constatar en modelos animales³⁵.

Lo cierto es que la respuesta inmune en estas entidades es muy compleja, con multitud de mecanismos de regulación, entre los que destaca el papel fundamental de los linfocitos Th1 y sus citocinas, IFN γ e IFN α , que actúan inhibiendo o contrarregulando la expresión de IL-17 y la diferenciación del linfocito Th17, tanto *in vitro* como *in vivo*³⁶. El conocimiento de estos mecanismos permite comprender de una manera más detallada la complejidad de estas enfermedades, así como la relación existente entre todas ellas. Además, como hemos comentado brevemente, el futuro terapéutico de muchas de estas entidades, aisladas o cuando se presentan juntas, se basa en el control de estos mecanismo de regulación.

Tabla 2 Criterios revisados del *American College of Rheumatology* para la clasificación de lupus eritematoso sistémico, 1982³

Rash malar
Rash discoide
Fotosensibilidad
Úlceras orales
Artritis
Serositis: pleuritis o pericarditis
Afectación renal: proteinuria mayor de 0,5 g/día o cilindros celulares
Afectación neurológica: convulsiones o psicosis
Afectación hematológica: anemia hemolítica o leucopenia o linfopenia o trombopenia
Afectación inmunológica: anti-ADN o anti-Sm o anticuerpos antifosfolípido
Anticuerpos antinucleares

Se requieren al menos 4 criterios para realizar el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico.

Lupus eritematoso sistémico y psoriasis

El LES es una enfermedad reumática autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas a la presencia de autoanticuerpos. Aunque su patogenia es desconocida se han identificado varios factores contribuyentes, entre los que destaca la producción de autoanticuerpos. Se cree que estos pueden ser la clave fundamental en la patogénesis del LES, ya que pueden interferir directamente en la función celular, o actuar a través de inmunocomplejos. Se producen por dos vías, por activación policlonal de linfocitos B o por estimulación inmune dirigida por autoantígenos³⁷. También se han descrito factores genéticos, ambientales y hormonales.

El diagnóstico de LES se realiza a través de criterios clínicos y analíticos. Estos criterios fueron descritos por primera vez en 1982 por el *American College of Rheumatologist* y posteriormente revisados en 1997⁵ (tabla 2).

El LES se asocia con diversas enfermedades autoinmunes, como la AR, la enfermedad de Sjögren, la enfermedad de Hodgkin o la enfermedad de Crohn^{3,38}; sin embargo, la coexistencia de LES y psoriasis es muy rara. No se conocen claramente los mecanismos por los cuales se produce esta asociación, aunque se cree que debe existir una base inmunológica común⁴. En la patogenia de la psoriasis, como hemos comentado anteriormente, están implicados principalmente los linfocitos T, mientras que en el LES las células principales son los linfocitos B, por lo que se pensaba que el mediador común podrían ser los superantígenos³⁹⁻⁴¹; si bien actualmente se sabe que alteraciones de la vía del linfocito Th17 pueden presentarse en ambas entidades.

En 1927 O'Leary⁴² publicó uno de los primeros casos de psoriasis junto a LES. Desde entonces, la mayoría de las publicaciones han sido casos aislados o series cortas de casos^{39,43-45}. La serie más larga publicada es la de Zalla y Muller⁴⁶, de 1996, en la que estudiaron 9.420 pacientes con psoriasis. En este estudio determinaron que la asociación entre LES y psoriasis ocurría en el 0,69% de los pacientes con psoriasis y en el 1,1% de los pacientes con LES. Estos datos contrastan ligeramente con los publicados por Dubois⁴⁷,

en los que en una serie de 520 pacientes con LES discoide, encontró una frecuencia de psoriasis de 0,6%. Cuando coexisten ambas entidades no hay un patrón establecido, ya que en algunos pacientes se manifiesta inicialmente la psoriasis y en otros el LE, o incluso lo hacen de forma concomitante, lo cual es menos frecuente^{43,46}. Como se podría esperar, dada la mayor incidencia de LE en mujeres, la presencia de psoriasis y LE es más común en el sexo femenino; cabe señalar que la asociación de lupus inducido por drogas y psoriasis afecta por igual a ambos sexos^{43,46}. Según Zalla y Muller, las características de la psoriasis en pacientes con LE eran similares a las de los pacientes sin LE, siendo la forma en placas y la afectación de extremidades las formas clínicas más frecuentes; sin embargo, observaron que el primer grupo de pacientes presentaba un mayor riesgo de eritrodermia. Se ha publicado un caso de psoriasis lineal, que es poco frecuente, en una paciente con LES tras un episodio de afectación neurológica³⁹. Así mismo, la distribución de las diversas formas clínicas de lupus eritematoso en estos pacientes es en primer lugar LES, seguido de LE discoide y finalmente lupus inducido por drogas^{43,46}. Estos autores también observaron que las manifestaciones de LE ocurrían de forma más tardía en los pacientes con psoriasis y que la fotosensibilidad era más frecuente.

Uno de los aspectos discutidos en la asociación LES-psoriasis ha sido la presencia o no de marcadores analíticos específicos. En 1983 Kulick⁴⁸ describió 4 pacientes con LES y psoriasis que presentaban el anticuerpo anti-Ro, junto a una serie de 24 pacientes con psoriasis sin LE, ninguno de los cuales presentaba este anticuerpo. Además describió la potencial gravedad de la fotosensibilidad en pacientes con esta asociación, probablemente ligada al anticuerpo anti-Ro. Por ello, sugería que el anticuerpo anti-Ro podría ser un marcador de la asociación entre psoriasis y LE. Posteriormente, Hays⁴⁹ publica 4 pacientes en los que no encuentra esta asociación. Actualmente no se considera que exista ningún marcador serológico específico en la asociación LES-psoriasis. La mayoría de los autores recomienda una anamnesis detallada, investigando historia de fotosensibilidad, que aparece en casi el 50% de los pacientes, y análisis complementarios solicitando anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-ADN de doble cadena y anticuerpos frente a antígenos nucleares extraíbles (ENA)^{4,50}.

En sus formas típicas la psoriasis y el LES son fácilmente diferenciables. Sin embargo, en ocasiones, el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades no resulta tan fácil, ya que su espectro clínico, principalmente del LES, es muy amplio^{40,51}. Las lesiones de LE que más frecuentemente se confunden con lesiones de psoriasis son las de lupus subagudo^{4,50-52}, en el que se han descrito lesiones psoriasiformes en el 15 a 50% de los pacientes⁵³. Queremos mencionar que, recientemente, se han descrito casos de coexistencia de LES con artritis psoriásica⁵⁴, no sólo con lesiones de psoriasis cutánea clásica, con implicaciones en el diagnóstico diferencial, el tratamiento y el pronóstico.

El problema más importante en los pacientes con LES y psoriasis se plantea a la hora de elegir el tratamiento. Como es sabido, la radiación ultravioleta, uno de los principales tratamientos de la psoriasis, puede desencadenar y empeorar el LES^{55,56}. Aunque en la mayoría de los casos tiene una evolución favorable, se ha comunicado un caso de necrólisis

epidérmica tóxica en una paciente con psoriasis tratada con UVB, entre cuyos antecedentes destacaba un LES que olvidó mencionar⁴⁸.

Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina) constituyen uno de los fármacos más habituales en el manejo del LE, tanto en las manifestaciones cutáneas como sistémicas. Es bien conocido el efecto desencadenante o agravante que tienen estos fármacos sobre la psoriasis⁵⁷. Se ha demostrado *in vitro* que la hidroxicloroquina produce una hiperproliferación y una queratinización irregular en la piel de pacientes psoriásicos⁵⁸. A pesar de esto, se han comunicado casos de pacientes con LES y psoriasis en los que se ha empleado hidroxicloroquina sin alterar el curso de la psoriasis^{51,59}.

Otro de los problemas del tratamiento es el riesgo de desencadenar una psoriasis grave tras el uso de corticoides sistémicos empleados en el manejo del LES. En teoría el uso de estos fármacos de forma sistémica en pacientes con psoriasis estaría contraindicado, debido a la posibilidad de eritrodermia psoriásica⁵⁷.

Actualmente, los fármacos contra el TNF(anti-TNF(constituyen uno de los tratamientos principales de la psoriasis grave⁶⁰. En ocasiones se han empleado en casos de LES con cierta eficacia⁵¹; sin embargo, existen comunicaciones de empeoramiento de LES preexistente tras su administración, siendo los más frecuentes con infliximab^{51,61} y etanercept^{62,63}, por lo que se plantea la cuestión de si el LES es una contraindicación o no para el empleo de fármacos anti-TNF⁶⁴. Además se ha descrito el desarrollo de lupus inducido por fármacos (LID), entre los cuales se encuentran los anti-TNF(; si bien, algunos autores opinan que estos fármacos pueden producir un cuadro clínico específico, conocido como lupus inducido por anti-TNF((ATIL)^{65,66}, mucho menos frecuente, cuyas características serían diferentes. En el ATIL la incidencia de anticuerpos anti-ADN y de hipocomplementemia sería mayor que en el LID, mientras que en este último la frecuencia de anticuerpos antihistona sería más elevada. Así mismo, la afectación renal y neurológica es más frecuente en el ATIL que en el LID. El ATIL es un cuadro autolimitado, que desaparece tras la suspensión del fármaco anti-TNF(, pero en ocasiones puede requerir corticoides o inmunosupresores.

El metotrexato se emplea con éxito en el tratamiento de pacientes con LES⁶⁷ y también con psoriasis⁶⁸, por lo que se perfila como una de las mejores opciones terapéuticas en estos pacientes.

Dermatomiositis y psoriasis

La dermatomiositis (DM) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo con una afectación cutánea característica y una inflamación muscular típica³⁷. La DM se incluye dentro del grupo de miopatías inflamatorias idiopáticas, junto con la polimiositis y la miositis por cuerpos de inclusión. El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica, la elevación de las enzimas musculares (creatin-cinasa) y las alteraciones electromiográficas, aunque el diagnóstico de confirmación viene dado por la biopsia muscular. En los casos en los que el diagnóstico no es tan claro se han propuesto diversos criterios diagnósticos para clasificarlo como probable o posible¹ (tabla 3).

En la literatura son pocos los casos publicados de dermatomiositis y psoriasis en un mismo paciente. En algunos el cuadro de dermatomiositis aparece tras años de evolución de la psoriasis⁶⁹, o puede ocurrir la situación inversa, apareciendo la psoriasis en un paciente con DM⁷⁰. En los casos publicados el curso de ambas enfermedades es independiente.

La DM puede cursar sin afectación muscular, y en estos casos hablamos de dermatomiositis amiopática⁷¹. En estos pacientes las manifestaciones cutáneas pueden ser el único criterio diagnóstico al inicio, por lo que es importante saber que, en muchas ocasiones, la clínica no es la típica, pudiendo simular otras dermatosis como la psoriasis. Una de las manifestaciones atípicas de la DM es la afectación del cuero cabelludo, que se presenta como eritema, descamación y atrofia, y que puede ser confundida, en ausencia de otros síntomas, con una psoriasis del cuero cabelludo⁷². Se han descrito casos de afectación cutánea en las superficies extensoras de las manos (pápulas de Gottron), así como erupciones cutáneas, diagnosticadas erróneamente de psoriasis en estadios iniciales⁷³.

Es importante señalar las dificultades terapéuticas que pueden existir en el manejo de pacientes con ambas patologías. Aunque la hidroxiurea es poco empleada en el tratamiento de la psoriasis, ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de esta entidad⁷⁴. Entre sus efectos secundarios se han descrito cuadros similares a dermatomiositis en pacientes con psoriasis en tratamiento prolongado con este fármaco⁷⁵. El tratamiento con radiación ultravioleta A con psoralenos (PUVA), al contrario que la hidroxiurea, es muy empleado en la psoriasis y se ha comunicado algún caso de DM durante este tratamiento⁷⁶.

En la DM el pronóstico viene determinado por las manifestaciones sistémicas, principalmente musculares, pulmonares y cardíacas. Tanto el daño muscular como la

Tabla 3 Criterios diagnósticos de dermatomiositis-polimiositis

<i>Debilidad simétrica de musculatura de cinturas y/o flexora cervical de semanas o meses de evolución</i>
<i>Histología: necrosis de ambos tipos de fibras musculares, fagocitosis, regeneración y atrofia perifascicular</i>
<i>Elevación sérica de enzimas musculares</i>
<i>Evidencia electromiográfica de unidades motoras miopáticas, fibrilación, ondas positivas e irritabilidad de inserción</i>
<i>Rash heliotropo, rash eritematoso en la cara, el tórax, las zonas extensoras de las extremidades y pápulas de Gottron</i>
Polimiositis
Definida: 4 criterios
Probable: 3 criterios
Posible: 2 criterios
Dermatomiositis (el criterio 5 siempre está presente)
Definida: 3 de los 4 criterios
Probable: 2 de los 4 criterios
Posible: 1 de los 4 criterios

Fuente: Tomada del Manual SER de las enfermedades reumáticas¹.

Tabla 4 Criterios diagnósticos de esclerodermia sistémica según el *American College of Rheumatology* 1980

Criterio mayor
Esclerodermia proximal a las articulaciones metacarpofalángicas en las manos o metatarsofalángicas en los pies
Criterios menores
Esclerodactilia
Cicatrices digitales puntiformes o aflamiento de pulpejos
Fibrosis pulmonar basal bilateral

Fuente: Tomada del Manual SER de las enfermedades reumáticas¹.

Para realizar el diagnóstico de esclerodermia sistémica se precisa de un criterio mayor o dos menores.

enfermedad pulmonar intersticial requieren el empleo de corticoides orales a altas dosis. Debido a la contraindicación de estos últimos en pacientes con psoriasis se puede emplear para su tratamiento otros fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores como metotrexato o azatioprina⁵⁷. En la enfermedad pulmonar intersticial tacrolimus o mofetil micofenolato también han demostrado su utilidad^{77,78}.

Se han descrito algunos casos de pacientes con DM y polimiositis (PM) tratados con anti TNF(tras la escasa respuesta a otros fármacos clásicos como metotrexato, en los que se ha conseguido una mejoría tanto en las manifestaciones cutáneas como en las musculares⁷⁹, lo cual tendría gran interés cuando se diera la coexistencia con psoriasis.

Por último, conviene destacar que la ciclosporina A, fármaco ampliamente usado en pacientes con psoriasis, se ha empleado con éxito en algunos casos de DM/PM refractaria al tratamiento⁸⁰. Si bien, algunos autores⁸¹, basándose en el hecho de que la ciclosporina puede provocar miólisis^{82,83}, recomiendan considerar individualmente la prescripción de este fármaco en estos pacientes.

Esclerodermia sistémica y psoriasis

La esclerodermia sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica del tejido conectivo, de base autoinmune y etiología desconocida^{1,37}. Se caracteriza por una afectación vascular generalizada, que produce isquemia y fibrosis secundaria. Se distinguen dos tipos, la forma cutánea limitada y la forma cutánea difusa. Al igual que en otras enfermedades reumatológicas, el diagnóstico se basa en criterios clínicos (tabla 4). Aunque la característica clínica principal es la afectación cutánea, el pronóstico depende de las manifestaciones sistémicas.

Son muy pocos los casos publicados de coexistencia de esclerodermia sistémica y psoriasis⁸⁴⁻⁸⁸, siendo las series más amplias de tres casos^{87,88}. Cabe resaltar el estudio de Harrison et al⁸⁸, en el que se halló una prevalencia de psoriasis entre pacientes con ES del 5,3%. Algunos autores han sugerido una base genética e inmunológica común^{87,88}, y aunque se ha asociado el HLA DR W52 tanto con ES como con psoriasis los estudios no han conseguido tipificar un HLA común en los pacientes en los que coexisten ambas entidades. Se ha sugerido también que los cambios cutáneos producidos en la psoriasis podrían actuar como factor desencadenante de la ES, ya que en algunos de los pacientes el desarrollo de la psoriasis fue seguido del inicio de la ES⁸⁸.

La mayoría de los casos publicados son pacientes que presentan un cuadro de psoriasis de años de evolución previo al desarrollo de la esclerodermia. El tipo más frecuente de esclerodermia desarrollada es la sistémica difusa. Varios autores señalan que el cuadro de ES podría ser más agresivo en estos pacientes, en comparación con el cuadro de psoriasis moderada que padecen^{87,88}.

Respecto a la clínica no suele existir confusión entre la clínica típica de ES y la de psoriasis, y aunque la ES es poco frecuente que se acompañe de manifestaciones articulares, también se han descrito^{89,90}. En ocasiones pueden llegar a confundirse o a enmascarar un cuadro de psoriasis con afectación articular y mínima afectación cutánea⁹¹.

En cuanto al manejo del paciente son varios los puntos a destacar. El fenómeno de Raynaud, que se caracteriza por un vasoespasmio de la vasculatura distal y de pequeño tamaño, normalmente en respuesta al frío, y se manifiesta como palidez, cianosis e hiperemia¹⁰, es una de las manifestaciones más frecuentes de la ES. En su tratamiento se emplean diversos fármacos, los más frecuentes son los antagonistas del calcio, como nifedipino, aunque también losartán (antagonista del receptor de la angiotensina II) se ha empleado con éxito. Ambos fármacos mejoran la gravedad de los síntomas, pero sólo losartán reduce la frecuencia de los episodios⁹². A pesar de que no existe una fuerte asociación entre antagonistas del calcio y psoriasis, sí se han comunicado casos de desarrollo de psoriasis tras el empleo de estos fármacos^{93,94}. También se ha relacionado el desarrollo de psoriasis con los inhibidores de la angiotensina II; en la mayoría de los casos publicados el cuadro de psoriasis se resuelve en los meses posteriores^{95,96}. Bosentán, antagonista del receptor de la endotelina, ha demostrado su eficacia en la prevención de las úlceras secundarias a Raynaud, pero no en la resolución de las lesiones preexistentes⁹⁷. No hemos encontrado datos en la literatura que relacionen este fármaco con el desarrollo de psoriasis.

En cuanto a las manifestaciones sistémicas la afectación renal (crisis renal) era la primera causa de muerte de estos pacientes hasta la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)^{37,98}. Como es bien conocido, estos fármacos están claramente implicados en el desencadenamiento de brotes de psoriasis^{94,95,99,100}. En estos casos, debido a la gravedad de las manifestaciones renales, se deberían emplear los IECA aun a riesgo de empeorar la psoriasis.

En la actualidad, la principal causa de muerte de estos pacientes es la hipertensión pulmonar. Existen diversas opciones terapéuticas como ciclofosfamida, bosentán, sildenafil, derivados de las prostaciclina y corticoides orales. No hemos encontrado en la literatura datos que relacionen estos fármacos con la inducción o el agravamiento de psoriasis, excepto con los corticoides orales, aunque existen algunos casos publicados en los que no se ha objetivado empeoramiento de la psoriasis tras su empleo en pacientes con ES⁸⁷.

Artritis reumatoide y psoriasis

La AR es una enfermedad autoinmune, de etiología desconocida, que se caracteriza por una poliartrosis simétrica, crónica y debilitante, acompañada de manifestaciones

Tabla 5 Criterios revisados propuestos por el *American College of Rheumatology* para la clasificación de la artritis reumatoide en 1987

Rigidez matinal	Rigidez matinal en y alrededor de las articulaciones, que tarda al menos una hora en remitir completamente
Artritis en tres o más regiones articulares	Compromiso de por lo menos 3 áreas articulares de forma simultánea con hinchazón de los tejidos blandos o acumulación de fluido articular objetivado por un médico. Las regiones incluidas son: interfalángicas proximales, metacarpofalángicas, muñeca, codo, rodilla, tobillo y metatarsofalángicas
Artritis de las articulaciones de las manos	Al menos una región en la articulación de la muñeca, metacarpofalángica o interfalángica proximal
Artritis simétrica	Compromiso simultáneo de la misma región articular en ambos lados del cuerpo
Nódulos reumatoideos	Nódulos subcutáneos sobre las prominencias óseas o superficies extensoras o en regiones próximas a las articulaciones, objetivados por un médico
Factor reumatoide sérico positivo	
Alteraciones radiográficas	Erosión o descalcificación ósea franca localizada en las regiones adyacentes a las articulaciones comprometidas

Adaptada de Wolf K, et al¹⁰. Para realizar el diagnóstico de artritis reumatoide deben estar presentes 4 de los 7 criterios. Los 4 primeros criterios deben estar presentes desde al menos 6 semanas.

sistémicas, en ocasiones con compromiso vital. Su etiología exacta es desconocida. El diagnóstico de AR, al igual que en las entidades anteriores, se lleva a cabo según criterios diagnósticos (tabla 5).

Aunque por separado no son enfermedades muy raras, la coexistencia de psoriasis y AR sí lo es. En 1992 Mazzucchelli et al¹⁰¹ estimaron una prevalencia de 0,03/10.000-0,15/10.000. Datos más recientes, obtenidos de la base de datos de enfermedades reumatológicas alemana¹⁰², indican que un 0,2% de los pacientes con AR y un 0,3% de los pacientes con AR seropositiva padecen psoriasis de forma simultánea.

Entre las manifestaciones extraarticulares de la AR hemos de señalar las manifestaciones dermatológicas asociadas, como son los nódulos reumatoideos (criterio diagnóstico), la vasculitis reumatoidea, el pioderma gangrenoso

y la dermatosis reumatoidea neutrofílica⁵⁷. También se ha descrito algún caso de pustulosis palmoplantar, asociado a dermatosis neutrofílica¹⁰³.

Aunque no existen dificultades a la hora de diagnosticar ambas entidades por separado, los problemas se nos plantean cuando aparece una artritis inflamatoria en un paciente con psoriasis. Generalmente en estos casos el cuadro es de por sí sugestivo de artritis psoriásica (APs), si bien hay que tener en cuenta la posibilidad de otras artritis inflamatorias, como la AR.

La APs se manifiesta como una oligoartritis, generalmente asimétrica, que afecta principalmente las articulaciones interfalángicas distales, y que suele acompañarse de espondiloartropatía, dactilitis y distrofia ungueal. En la radiografía es característica la neoformación de hueso yuxtaarticular. Por el contrario, la AR afecta principalmente las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, lo que en general permite distinguirlas clínicamente¹⁰; en la radiografía se observa erosión o descalcificación ósea en las regiones adyacentes a las articulaciones afectadas clínicamente.

En ocasiones es difícil diferenciar ambas entidades, principalmente cuando la APs se manifiesta con un patrón poliarticular¹⁰⁴. Existen marcadores serológicos como el factor reumatoide (FR) y el anticuerpo antipéptido citrulinado cíclico que pueden resultar de ayuda en el diagnóstico; sin embargo, deben ser interpretados cautelosamente. El FR se considera un criterio diagnóstico de AR, aparece en el 85% de los pacientes, pero también puede aparecer en otras entidades, así como en población sana¹⁰. Pese a que clásicamente se considera que el FR es indicativo de AR, se ha observado que también resulta positivo en el 2-10% de los pacientes con APs¹⁰⁴. Como se ha señalado, otro de los marcadores serológicos utilizados es el anticuerpo contra el péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), altamente específico de AR¹⁰⁵ que se ha empleado para distinguirla de otras entidades. Sin embargo, entre un 8 y un 16% de los pacientes con APs muestran positividad para este anticuerpo (más frecuentemente aquellos con enfermedad poliarticular y erosiva), incluso puede aparecer en pacientes con psoriasis sin manifestaciones articulares¹⁰⁶. Por tanto, la presencia de anti-CCP y/o FR no excluye el diagnóstico de APs.

Como hemos comentado anteriormente, el diagnóstico de APs es difícil, ya que no existen criterios aceptados internacionalmente, y se basa en hallazgos clínicos, radiológicos e inmunológicos¹⁰⁷. Recientemente Taylor et al¹⁰⁸ sugirieron una serie de criterios, denominados CASPAR (*Classification criteria of Psoriatic Arthritis*), cuya sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de APs es del 91,4 y 98,7%, respectivamente. El diagnóstico de enfermedad articular inflamatoria requiere al menos tres puntos de los siguientes: psoriasis activa (2 puntos), historia de psoriasis (1 punto), historia familiar de psoriasis (1 punto; excepto si existe alguna de las dos anteriores), dactilitis (1 punto), neoformación de hueso yuxtaarticular (1 punto), factor reumatoide negativo (1 punto) y distrofia ungueal (1 punto).

En cuanto al manejo de estas entidades hay que señalar que en el caso de la AR ha experimentado un gran cambio con la introducción de los fármacos biológicos. El empleo de fármacos anti-TNF (etanercept, infliximab y adalimumab) está ampliamente extendido entre estos pacientes. Como sabemos se usan también en pacientes con psoriasis grave

y/o artritis psoriásica; a pesar de ello se conoce que estos fármacos pueden desencadenar un brote de psoriasis o dermatitis psoriasiforme como efecto paradójico¹⁰⁹. Se estima que la incidencia de psoriasis inducida por anti-TNF (es de un 2,3 a un 5% en pacientes con AR¹¹⁰).

En definitiva, determinar la coexistencia de psoriasis y AR constituye un verdadero reto diagnóstico tanto para el dermatólogo como para el reumatólogo con implicaciones terapéuticas y de pronóstico.

Conclusiones

Como conclusiones queremos señalar que, pese a que la psoriasis es una enfermedad relativamente común en la población general, su coexistencia con enfermedades del tejido conectivo o enfermedades reumatológicas es muy poco frecuente, pero cuando se produce conlleva importantes implicaciones. En los últimos años se ha comprendido mejor la etiopatogenia de cada una de ellas, lo que ha permitido la detección de vías patogénicas comunes, que contribuirían a configurar las características clínicas propias de estas asociaciones, así como al abordaje terapéutico adecuado. Debido a las peculiaridades clínicas y, principalmente, de manejo terapéutico que pueden plantearse en estos pacientes, resulta esencial la valoración individual del paciente, que en muchas ocasiones incluye la colaboración entre el reumatólogo y el dermatólogo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2004.
2. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: Phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20–3.
3. Wielosz E, Majdan M, Zychowska I, Jeleniewicz R. Coexistence of five autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol Int*. 2008;28:919–23.
4. Ferahbas A, Utas S, Canoz O, Atavasun C. Coexistence of subacute cutaneous lupus erythematosus and psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:390–1.
5. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. España: Merck, Sharp & Dohme; 2001.
6. López P, Mozo L, Gutiérrez C, Suárez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12:860–5.
7. Vargas-Leguás H, Selva-O'Callaghan A, Campins-Martí M, Hermosilla Pérez E, Grau-Junyent JM, Martínez Gómez X, et al. Polymyositis-Dermatomyositis: incidence in Spain (1997-2004). *Med Clin (Barc)*. 2007;129:721–4.
8. Villaverde-Hueso A, De la Paz MP, Martín-Arribas MC, Sánchez-Valle E, Ramírez-González A, Bialdi P. Prevalence of scleroderma in Spain: an approach for estimating rare disease prevalence using a disease model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:1100–7.

9. Pedraz J, Daudén E. Psoriasis I. Etiopatogenia, clínica y diagnóstico. En: Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho F, editores. *Manual de Dermatología*. Madrid: Aula Médica; 2010. p. 171–84.
10. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 7.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
11. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;36:496–509.
12. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148:1–18.
13. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol*. 2005;5:699–711.
14. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet*. 1997;6:813–20.
15. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones VS, Marsland AM, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2005;124:103–6.
16. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, Hagforsen E, Michaëlsson G, Evans J, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003;120:627–32.
17. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, García VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80:273–90.
18. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet*. 2008;45:114–6.
19. Li Y, Liao W, Chang M, Schrodi SJ, Bui N, Catanese JJ, et al. Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol*. 2009;129:629–34.
20. Pernis AB. Th 17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Intern Med*. 2009;265:644–52.
21. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008;223:87–113.
22. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;148:32–46.
23. Constanzo A, Chimenti MS, Botti E, Caruso R, Sarra M, Monteleone G. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. *J Dermatol Sci*. 2010;60:61–6.
24. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz S, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:461–7.
25. Caruso R, Botti E, Sarra M, Esposito M, Stolfi C, Diluvio L, et al. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med*. 2009;15:1013–5.
26. Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses. *Trends Immunol*. 2008;29:290–4.
27. Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen S. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:519–25.
28. Festen EA, Goyette P, Scott R, Annese V, Zhernakova A, Lian J, et al. Genetic variants in the region harbouring IL2/IL21 associated with ulcerative colitis. *Gut*. 2009;58:799–804.
29. Schrodi SJ. Genome-wide association scan in psoriasis: new insights into chronic inflammatory disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4:565–71.
30. Asano K, Ikegami H, Fujisawa T, Nishino M, Nojima K, Kawabata Y, et al. Molecular scanning of interleukin-21 gene and genetic susceptibility to type 1 diabetes. *Hum Immunol*. 2007;68:384–91.
31. Teixeira VH, Pierlot C, Migliorini P, Balsa A, Westhovens R, Barrera P, et al. Testing for the association of the KIAA1109/Tenr/IL2/IL21 gene region with rheumatoid arthritis in a European family-based study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R45.
32. Chatterjee R, Batra J, Ghosh B. A common exonic variant of interleukin 21 confers susceptibility to atopic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;148:137–46.
33. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird PA, Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum*. 2006;54:1122–31.
34. Niu X, He D, Zhang X, Yue T, Li N, Zhang JZ, et al. IL-21 regulates Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol*. 2010;71:334–41.
35. Young DA, Hegen M, Ma HL, Whitters MJ, Albert LM, Lowe L, et al. Blockade of the interleukin-21/interleukin-21 receptor pathway ameliorates disease in animal models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1152–63.
36. Moschen AR, Geiger S, Krehan I, Kaser A, Tilg H. Interferon-alpha controls IL-17 expression *in vitro* and *in vivo*. *Immunobiology*. 2008;213:779–87.
37. Costner M, Grau R. Update on connective tissue diseases in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2006;25:207–20.
38. Lorber M, Gershwin ME, Shoenfeld Y. The coexistence of systemic lupus erythematosus with other autoimmune diseases: the kaleidoscope of autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum*. 1994;24:105–13.
39. Baselga E, Puig L, Llobet J, Musulén E, de Moragas JM. Linear psoriasis associated with systemic lupus. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:130–3.
40. Hu CH, O'Connell BM, Farber EM. Coexistent psoriasis and lupus erythematosus: what's happening? *Cutis*. 1985;36:449–50.
41. Johnson HM, Russell JK, Pontzer CH. Superantigens in human disease. *Sci Am*. 1992;266:42–8.
42. O'Leary PA. Chronic lupus disseminatus and psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Syphilol*. 1936;15:92.
43. Millns JR, Muller SA. The coexistence of psoriasis and lupus erythematosus. An analysis of 27 cases. *Arch Dermatol*. 1980;116:658–63.
44. Lynch WS, Roegnik HH. Lupus erythematosus and psoriasis vulgaris. *Cutis*. 1978;21:511–25.
45. Rongioletti F, Casciaro S, Boccaccio P, Rebora A. Annular pustular psoriasis and systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1990;29:290–2.
46. Zalla MJ, Muller SA. The coexistence of psoriasis with lupus erythematosus and other photosensitive disorders. *Acta Derm Venereol*. 1996;195 Suppl:1–15.
47. Dubois EL, Wallace, Hann B. *Lupus erythematosus*. 7.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
48. Kulick K, Mogavero H, Provost T, Reichlin M. Serologic studies in patients with lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:631–4.
49. Hays S, Camisa C, Luzar M. The coexistence of systemic lupus erythematosus and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:619–22.
50. Kontochristopoulos GJ, Giannadaki M, Doulaveri G, Christofidou E, Zakopoulou N. Psoriasis coexisting with subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:385–6.
51. Callen J. Collagen vascular diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:427–39.

52. Berthelot C, Nash J, Duvic M. Coexistent psoriasis and lupus erythematosus treated with alefacept. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:47–50.
53. Chlebus E, Wolska H, Blaszczyk M, Jablonska S. Subacute cutaneous lupus erythematosus versus systemic lupus erythematosus. Diagnostic criteria and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:405–12.
54. Avriël A, Zeller L, Flusser D, Shakra M, Halevy S, Sukenik S. Coexistence of psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:48–9.
55. Dowdy MJ, Nigra TP, Barth WF. Subacute cutaneous lupus erythematosus during PUVA therapy for psoriasis; case report and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1989;32:343–6.
56. Astudillo L, Sailer L, Carreiro M, Dahan S, Ollier S, Arlet P. Psoriasis and systemic lupus erythematosus: a rare association with specific therapeutic problems. *Ann Med Interne (Paris).* 2003;154:3–6.
57. Van del Kerkhof P, Schalkwijk J. Psoriasis. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. *Dermatology.* 2.^a ed. España: Mosby Elsevier; 2008. p. 115–35.
58. Wolf R, Lo Schiavo A, Lomardi ML, De Angelis F, Ruocco V. The in vitro effect of hydroxychloroquine on skin morphology in psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:154–7.
59. Sorbara S, Cozzani E, Rebora A, Parodi A. Hydroxychloroquine in psoriasis: is it really harmful? *Acta Derm Venereol.* 2006;86:450–1.
60. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277–86.
61. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther.* 2003;25:2487–505.
62. Swalw VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:604–7.
63. Kang MJ, Lee YH, Lee J. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci.* 2006;21:649–946.
64. Vabre-Latre CM, Bayle P, Marguery MC, Gadroy A, Durand D, Bazex J. Worsening of subacute lupus erythematosus induced by infliximab. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132:349–53.
65. Williams E, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology.* 2009;48:716–20.
66. De Bandt M, Sibilia J, Le Löt X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;2:R545–551.
67. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:365–81.
68. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451–85.
69. Gran JT, Gunnarsson R, Mork NJ. A man with erythrodermia, muscle weakness and weight loss. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009;129:2240–1.
70. Pavlovic MD, Zecevic RD, Zolotarevski L. Psoriasis in a patient with dermatomyositis. *Vojnosanit Pregl.* 2004;61:557–9.
71. Gerami P, Schöpe JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer D. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:597–613.
72. Kasteler JS, Callen JP. Scalp involvement in dermatomyositis. Often overlooked or misdiagnosed. *JAMA.* 1994;28:1939–41.
73. Haroon M, Devlin J. Gottrons's papule in amyopathic dermatomyositis mimicking psoriasis. *Clin Rheumatol.* 2009;28:1245–6.
74. Layton AM, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJD, Cotterill JA. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol.* 1989;121:647–53.
75. Varma S, Lanigan SW. Dermatomyositis-like eruption and leg ulceration caused by hydroxyurea in a patient with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 1998;24:164–6.
76. Sinoway PA, Davidson CL, Callen JP. Dermatomyositis occurring during psoralen A (PUVA). *J Rheumatol.* 1994;21:353–6.
77. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, et al. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:707–10.
78. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, Callen JP. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65–9.
79. Hengstman GJ, Van den Hoogen FH, Barrera P, Netea MG, Pieterse A, van de Putte LB, et al. Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor alpha: preliminary observations. *Eur Neurol.* 2003;50:10–5.
80. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol.* 2000;27:2855–9.
81. Wenzel J, Bieber T. Cyclosporin A in treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2001;28:2139.
82. Hurst FP, Neff RT, Jindal RM, Roberts JR, Lentine KL, Agodoa LY, et al. Incidence, predictors and associated outcomes of rhabdomyolysis after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3861–2.
83. Valero R, Rodrigo E, Zubimendi, Arias M. Rabdomiólisis secundaria a interacción de estatinas con macrólidos en un paciente con trasplante renal. *Nefrología.* 2004;4:382–3.
84. Sauter LS. Systemic scleroderma (progressive systemic sclerosis), chemical diabetes mellitus, psoriasis. *Arch Dermatol.* 1971;103:682–5.
85. Korotkii NG, Sharanova GI, Udzhukhu V, Antonova NA, Panchenko MA. A case of severe form of psoriasis and systemic scleroderma. *Vestn Dermatol Venerol.* 1984;5:48–9.
86. Khamaganova IV. Association of scleroderma and psoriasis. *Vestn Dermatol Venerol.* 1986;6:66–8.
87. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. A rare association of systemic sclerosis with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2000;27:346–9.
88. Harrison B, Herrick A, Griffiths C. Psoriasis and diffuse systemic sclerosis: a report of three patients. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:213–5.
89. Armstrong RD, Gibson T. Scleroderma and erosive polyarthritides: a disease entity? *Ann Rheum Dis.* 1982;41:141–6.
90. Valentini G, Belfiore G, Celentano L, Moles DA, la Montagna G, Sodano A, et al. La sacroileite sclerodermica. Una entità anatomo-radiologica non nota. *Reumatismo.* 1990;42:117–26.
91. Girolamo C, Rengo C, Ferrucci MG, Miniero E, Cuomo G, Crisci C, et al. Systemic sclerosis could mask the presentation of psoriasis in a patient with symptomatic and bilateral sacroiliitis. *Scand J Rheumatol.* 2003;32:186–8.
92. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol.* 2002;138:99–105.

93. Cohen AD, Kagen M, Friger M, Halevy S. Calcium channel blockers intake and psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:347–9.
94. Kitamura K, Kanasashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa Z. Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. *J Dermatol.* 1993;20:279–86.
95. Marquart-Elbaz C, Grosshans E, Lipsker D, Lipsker D. Sartans, angiotensin II receptor antagonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147:617–8.
96. Lamba G, Palaniswamy C, Singh T, Shah D, Lal S, Vinnakota R, et al. Psoriasis induced by losartan therapy: a case report and review of the literature. *Am J Ther.* 2009;19.
97. Korn JH, Mayes M, Matucci M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985–93.
98. Lewandowski B, Domyslawska I, Klimiuk PA, Sierakowski S. Kidney crisis in systemic sclerosis. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2005;50:294–6.
99. Rongioletti F, Fiorucci C, Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl.* 2009;83:59–61.
100. Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol.* 1999;455:221–5.
101. Mazzucchelli R, Yebra M, Barbadillo C, Berrocal E, Gea JC, Andreu-Sánchez JL. Double disease in rheumatology: coexistence of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:83–5.
102. Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sörensen H, et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:405–7.
103. Yamamoto T. Coexistence of bullous rheumatoid neutrophilic dermatosis and palmoplantar pustulosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Int J Dermatol.* 2010;49:334–48.
104. Kwan-Hoon L, Myoung-Kun S, You-Jung H, Sang-Tae C, Sang-Won L, Yong-Beom P, et al. Inflammatory polyarthritis in a patient with psoriasis: is it psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis? *Korean J Intern Med.* 2010;25:224–6.
105. Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:150–7.
106. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:398–400.
107. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Psoriatic arthritis: what the dermatologist needs to know, part 1. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:578–84.
108. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665–73.
109. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2513–8.
110. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, De Jong EM, Van der Kerkhof PC, Van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R666–76.