

Bibliografía

1. Kazakov DV, McKee PH, Michal M, Kacerouska D, editores. Cutaneous Adnexal Tumors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2012.
 2. McKee PH, Calonje E, Granter SR, editores. Pathology of the Skin with Clinical Correlations. Third edition Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
 3. Naranjo Sintés R, Ruiz Villaverde R, editors of Carcinoma Basocelular. Badalona: EUROMEDICE; 2010.
 4. Bednár B, Mirejovský P. Cylindromatous basalioma. *Cesk Patol*. 1972;8:183–92.
 5. Arrighi F, Duperrat B. A "pathological museum". Authentic Mibelli porokeratoses and scleroderma associated with a vast Bowen epithelioma, a cylindromatous basocellular epithelioma, etc., in a diabetic with a syringomyelic form of neurosyphilis [Article in French]. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr*. 1961;68:249–51.
 6. El Shabrawi L, LeBoit PE. Basal cell carcinoma with thickened basement membrane: A variant that resembles some benign adnexal neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 1997;19:568–74.
- F.J. Torres-Gómez^{a,*}, P. Fernández-Machín^a
y J. Neila-Iglesias^b
- ^a *Unidad de Anatomía Patológica, Área de Gestión Clínica de Biotecnología, Agencia Pública Sanitaria Bajo Guadalquivir, Sevilla, España*
^b *Servicio de Dermatología, Agencia Pública Sanitaria Bajo Guadalquivir, Sevilla, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javiertorresgomez@yahoo.es
(F.J. Torres-Gómez).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.09.003>

Pitiriasis liquenoide crónica inducida por adalimumab en paciente con psoriasis y buena respuesta a metotrexato



Adalimumab-Induced Pityriasis Lichenoides Chronica That Responded Well to Methotrexate in a Patient With Psoriasis

Sr. Director:

El uso de la terapia biológica está extendido en el tratamiento de la psoriasis y se ha puesto de manifiesto que la incidencia de los efectos cutáneos derivados de los fármacos que bloquean el TNF- α va en aumento¹. Además de las reacciones en el punto de inyección o infecciones cutáneas, se han observado un amplio espectro de lesiones cutáneas, de morfología y etiología diversa, llamando la atención el creciente desarrollo paradójico de psoriasis y erupciones psoriasiformes como enfermedades inmunomediadas², pero hasta la fecha solo 5 casos de reacciones liquenoides han sido comunicadas asociadas a esta terapia.

Presentamos un varón de 45 años hipertenso, diabético y sin alergias conocidas, con una historia de psoriasis en placas moderada-grave e inestable desde los 20 años, a la que asociaba un cuadro de artritis psoriásica de 3 años de evolución. Realizó tratamiento tópico con múltiples fármacos, terapia sistémica con acitretina oral y, posteriormente, biológica con etanercept durante 15 meses, suspendido por pérdida de eficacia, y ustekinumab, interrumpido a los 9 meses por falta de indicación para artritis psoriásica en el momento del diagnóstico. El paciente, con PASI 12 y BSA 18, finalmente continuó tratamiento con adalimumab 40 mg, alcanzando PASI 0 a la octava semana y remisión de las molestias articulares. Al poco tiempo nos refirió la aparición de una erupción intermitente de pequeñas lesiones asintomáticas que no coincidían con procesos infecciosos, fiebre o medicación concomitante, pero que habían sido interpretadas como brotes de psoriasis en gotas durante 8 meses y

no cedían al tratamiento con adalimumab. En la exploración observábamos múltiples pápulas eritemato-descamativas, firmes y de pocos milímetros, que se extendían ampliamente en tronco y zonas proximales de miembros, respetando palmas, plantas y mucosas. Las lesiones se encontraban en distintos estadios evolutivos, siendo algunas pigmentadas residuales y otras de aspecto liquenoide con fina escama superficial micácea (fig. 1). En este momento se replanteó el diagnóstico diferencial solicitando pruebas de laboratorio que incluyeron hemograma, bioquímica, serologías, antiestreptolisina o anticuerpos antinucleares, resultando todos ellos negativos o dentro de la normalidad. Se realizó una biopsia cutánea que evidenció la presencia de acantosis psoriasiforme con escasa paraqueratosis, discreto infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario y hematíes extravasados, aislados cambios vacuolares basales, así como mínima exocitosis linfocitaria epidérmica y escasos queratinocitos necróticos (fig. 2). Estos resultados fueron consistentes con el diagnóstico de pitiriasis liquenoide crónica (PLC). Se decidió asociar metotrexato 15 mg semanal a su tratamiento con adalimumab consiguiendo remisión del cuadro a las 6 semanas, con posterior reducción de la dosis y suspensión en 10 semanas. Pasados 3 meses el paciente nos refirió nuevas lesiones que fueron controladas al reintroducir el metotrexato y, actualmente permanece asintomático tras 6 meses de seguimiento (fig. 3).

Son muchas las reacciones cutáneas secundarias que se han asociado al uso de fármacos anti-TNF- α ³. Recientemente, Newell et al.⁴ comunicaron la aparición de una PLC en un paciente con psoriasis tras la tercera infusión de infliximab. Posteriormente, Said et al.⁵ publicaron 2 casos de PLC en pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con adalimumab, en ambos casos se logró la remisión completa tras la introducción de la terapia con metotrexato manteniendo adalimumab. López-Ferrer et al.⁶ describieron la aparición de un cuadro de PLC tras el uso de infliximab en una paciente con espondilitis anquilosante y colitis ulcerosa en la que obtuvieron también buena respuesta clínica al asociar metotrexato. Finalmente, Echeverri et al.⁷ publicaron el caso de una PLC desarrollada a la sexta semana



Figura 1 Erupción de múltiples pápulas pardo-rojizas y descamativas en tronco, aparecen en distintos estadios evolutivos.

de tratamiento con etanercept en una paciente con artritis reumatoide, que mejoró con el uso de corticoides tópicos. Nuestro caso representa el sexto documentado en la literatura, y el primero que ocurre en un paciente con psoriasis en tratamiento con adalimumab y buena respuesta al uso de metotrexato. A pesar de que no podríamos descartar una resolución espontánea de este cuadro, nuestra experiencia es consistente con la de Said et al. y López-Ferrer

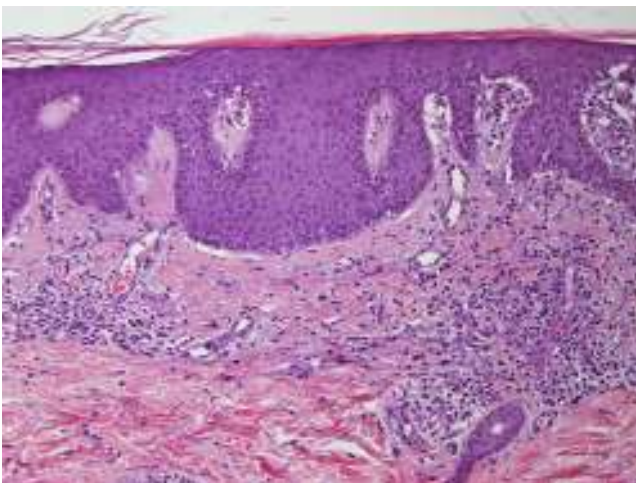


Figura 2 Acantosis psoriasiforme con paraqueratosis y ligero infiltrado inflamatorio superficial linfohistiocitario con extravasación de algunos hematíes. Cambios vacuolares focales de queratinocitos basales (H&E $\times 100$).



Figura 3 Resolución del cuadro y lesiones residuales tras 6 semanas de tratamiento asociando metotrexato 15 mg/semana + adalimumab 40 mg/2 semanas.

et al. Hasta la fecha, desconocemos la etiología de la pitiriasis liquenoide y sus variantes⁸, pero el TNF- α parece estar implicado en su patogénesis, como se sugiere por el aumento de niveles séricos encontrados en un paciente con enfermedad febril úlcero-necrótica de Mucha-Habermann⁹ y el efecto terapéutico de etanercept en un caso de pitiriasis liquenoide refractaria al tratamiento¹⁰. En nuestra opinión, la aparición de una PLC en el curso del tratamiento con anti-TNF- α puede ser considerada también como un fenómeno paradójico en función de esta relación, al igual que las múltiples reacciones psoriasiformes y pustulosis palmo-plantar que se han notificado ampliamente en la última década¹¹. Aunque su patogenia es desconocida, la teoría más aceptada es la del desbalance de citocinas que activaría la formación compensatoria de interferón, y llevaría en individuos predispuestos genéticamente a la producción de estas reacciones.

Como conclusiones, los efectos secundarios cutáneos observados y relacionados con la administración de los anti-TNF- α son más prevalentes de lo estimado, llamando la atención el desarrollo de enfermedades inmunomediadas como un fenómeno emergente. Describimos un nuevo caso de PLC asociada a adalimumab, y destacamos el uso de metotrexato como una opción terapéutica interesante debido a la acción sinérgica de este y los inhibidores del TNF- α en la psoriasis.

Bibliografía

- Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin*. 2013;9:53–6.
- Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gaudiard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha-antagonists. *Br J Dermatol*. 2007;156:486–91.
- Roé E, Puig L, Corella F, García-Navarro X, Alomar A. Cutaneous adverse effects of biological therapies for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2008;18:693–9.
- Newell EL, Jain S, Stephens C, Martland G. Infliximab-induced pityriasis lichenoides chronica in a patient with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:230–1.
- Said BB, Kanitakis J, Graber I, Nicolas JF, Saurin JC, Berard F. Pityriasis lichenoides chronica induced by adalimumab therapy for Crohn's disease: Report of 2 cases successfully treated with methotrexate. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;16:912–3.
- López-Ferrer A, Puig L, Moreno G, Camps-Fresneda A, Palou J, Alomar A. Pityriasis lichenoides chronica induced by infliximab, with response to methotrexate. *Eur J Dermatol*. 2010;20:511–2.
- Echeverri AF, Vidal A, Cañas CA, Agualimpia A, Tobón GJ, Bonilla-Abadía F. Etanercept-induced pityriasis lichenoides chronica in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Dermatol Med*. 2015;2015:168063.
- Bowers S, Warshaw EM. Pityriasis lichenoides and its subtypes. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:557–72.
- Tsianakas A, Hoeger PH. Transition of pityriasis lichenoides et varioliformis acuta to febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease is associated with elevated serum tumour necrosis factor-alpha. *Br J Dermatol*. 2005;152:794–9.
- Nikkels AF, Gillard P, Pierard GE. Etanercept in therapy multiresistant overlapping pityriasis lichenoides. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:990–2.
- Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:752–61.

C. Martínez-Peinado^{a,*}, M. Galán-Gutiérrez^a,
R. Ruiz-Villaverde^b y R. Solorzano-Mariscal^c

^a Unidad de Gestión Clínica de CMA-Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carpeinado@hotmail.es
(C. Martínez-Peinado).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.07.011>

Síndrome Erythema Multiforme associated with Phenytoin And Cranial radiation Therapy (EMPACT) en paciente con neoplasia pulmonar



Erythema Multiforme Associated With Phenytoin and Cranial Radiation Therapy (EMPACT syndrome) in a Patient With Lung Cancer

Sr. Director:

El síndrome Erythema Multiforme associated with Phenytoin And Cranial radiation Therapy (EMPACT) fue descrito por primera vez por Ahmed et al. en el año 2004 en una serie de pacientes con dermatosis secundarias a tratamiento con radioterapia holocraneal y fenitoína. El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son dermatosis ampollosas agudas provocadas principalmente por la ingesta previa de fármacos, entre ellos la fenitoína¹.

Varón de 54 años de edad, diagnosticado de un adenocarcinoma pulmonar (T3-4N2M1) con metástasis única intracraneal. Realizó tratamiento con radioterapia holocraneal con una dosis total de 30 Gy (dosis fracción = 300 cGy), finalizando una semana antes del inicio del cuadro cutáneo. El paciente realizaba tratamiento con fenitoína como anticomicial profiláctico y dexametasona oral

desde hacía 5 semanas. A la exploración presentaba lesiones eritemato-edematosas de pequeño tamaño con morfología en diana atípicas y tendencia a confluir en cara, cuello, tronco y raíz de miembros superiores ocupando un 35% de la superficie corporal, con despegamiento cutáneo en las áreas afectadas. Además destacaba una marcada inyección conjuntival, así como una intensa afectación de la mucosa oral con edema labial y lesiones erosivas (fig. 1). La biopsia de una de las lesiones en la región supraclavicular reveló una intensa lesión de interfase, tanto en la epidermis como en el epitelio folicular, con abundantes queratinocitos necróticos, aislados o en grupos, una respuesta inflamatoria moderada de tipo linfocitaria y áreas de desprendimiento epidérmico con necrosis parcial de la epidermis desprendida (fig. 2). Como manejo terapéutico además de la suspensión de la fenitoína y su sustitución por levetiracetam se realizó tratamiento de soporte, presentando el paciente una buena evolución de las lesiones, manteniéndose estable en relación con su proceso neoplásico.

La toma de anticomiciales de manera profiláctica es habitual en pacientes sometidos a radioterapia holocraneal. Al igual que en nuestro caso, el fármaco de elección suele ser la fenitoína, aunque de manera ocasional se emplean otros como carbamazepina, levetiracetam o lamotrigina.

Aunque la aparición de reacciones cutáneas tras la toma de fenitoína ocurre en un 19% de los casos, el desarrollo de manifestaciones cutáneas graves, como el SSJ y NET, es poco frecuente^{1,2}. A pesar de ser inhabitual, es de gran importancia tenerlas en cuenta para evitar posibles complicaciones que puedan poner en peligro la vida del paciente.