

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gronskov K, Ek J, Brondum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:43.
2. Oetting WS, Brilliant MH, King RA. The clinical spectrum of albinism in humans. *Mol Med Today.* 1996;2:330–5.
3. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:606–15.
4. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; A randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol.* 2008;158:740–6.
5. Braathen LR. Daylight photodynamic therapy in private practice in Switzerland: Gain without pain. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:652–3.
6. Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y, von Felbert V, Basset-Seguín N, Dreno B, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl

aminolevulinic acid cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: A randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:2342–8.

7. Rubel DM, Spelman L, Murrell DF, See JA, Hewitt D, Foley P, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinic acid cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171:1164–71.

L.E. Garcia Galvão*, R. Tomaz y H. de Sá Gonçalves

Centro de Dermatología «Dona Libânia», Fortaleza, Brasil

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lgalvaodermato@yahoo.com.br

(L.E. Garcia Galvão).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.035>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Brote de psoriasis en placas y edema periférico en un paciente tratado con atezolizumab



Plaque Psoriasis Flare and Peripheral Edema in a Patient Treated With Atezolizumab

Sr. Director:

Un varón de 75 años fue remitido a la consulta de Dermatología para la valoración de unas lesiones cutáneas después de la administración de la primera dosis de atezolizumab (1.200 mg) por un carcinoma urotelial poco diferenciado de uretra prostática en estadio IV (metástasis pulmonares, hepáticas, óseas y ganglionares). El paciente había completado 12 meses antes tratamiento sistémico con quimioterapia (cisplatino 75 mg/m² día 1 + gemcitabina 1.250 mg/m² días 1, 8 y cada 21 días), 4 ciclos, sin respuesta clínica ni radiológica y mala tolerancia (astenia, emesis y desarrollo de insuficiencia renal moderada). Entre los antecedentes presentaba psoriasis leve, localizada en codos y rodillas de 42 años de evolución.

A los 12 días de la primera infusión de atezolizumab inicia un empeoramiento de las lesiones existentes y la rápida aparición de nuevas localizadas en superficie de extensión de ambas extremidades y tronco, intensamente pruriginosas, compatibles con el diagnóstico clínico de psoriasis (PASI = 12, BSA = 6, EVA PICOR = 10). Se acompaña de edema distal en ambas extremidades inferiores. Se pautó de forma descendente prednisona 30 mg vía oral 7 días, y disminución de 10 mg cada semana, bilastina 20 mg cada 12 horas y curas tópicas con propionato de clobetasol 0,1% crema cada 12 horas 15 días, con resolución de las lesiones en

3 semanas sin presentar ningún tipo de lesión residual. Se suspendió el tratamiento con atezolizumab ante la toxicidad cutánea experimentada. Dado el mal estado general el paciente rechazó cualquier tipo de medicación oncológica y se encuentra en cuidados paliativos. Se diagnosticó como probable reacción adversa a atezolizumab (algoritmo de Naranjo: 6 puntos).

El PD-1 (muerte programada 1) es un receptor clave del punto de control del sistema inmune que se expresa en las células con actividad T y funciona fundamentalmente en tejidos periféricos¹. El atezolizumab es el primer inhibidor PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) aprobado por la FDA; se trata de un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina-G1 humanizado que se une selectivamente al PD-L1 y previene la interacción con PD-1 y B7-1 (también conocido como CD80) respetando la interacción entre PD-L2 (ligando 2 de muerte programada) y PD-1². Cuando el PD-1 se encuentra activado el sistema inmune está inhibido permitiendo el crecimiento de los tumores. Los nuevos fármacos frente a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) y frente a PD-L1 (atezolizumab y durvalumab), en sus diferentes indicaciones para distintos cánceres, frenan esta inhibición permitiendo al sistema inmune controlar la progresión tumoral¹.

Se han descrito reacciones adversas con fármacos inhibidores de PD-1 y PD-L1 hasta en el 50% de los pacientes, la mayoría de ellas cutáneas, reacciones liquenoides, eccema, vitiligo y prurito, en general leves, que no precisan suspender el tratamiento^{3,4}. Sin embargo, otros autores señalan que estas reacciones inflamatorias son graves, precisan tratamiento con corticoides orales, y se correlacionan con una buena respuesta tumoral al tratamiento⁵. Un grupo de reacciones cutáneas a este grupo de fármacos son las que tienen como protagonista al neutrófilo, que probablemente por un aumento de su número en la piel ocasiona

síndrome de Sweet, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupción pustulosa intracorneal inducida por fármacos y psoriasis⁶. Otras reacciones cutáneas adversas menos frecuentes son el desarrollo de queratosis actínicas, carcinoma de células escamosas y queratosis seborreicas³. El edema periférico es una reacción adversa que ocurre en el 10% de los pacientes sometidos a tratamiento con atezolizumab⁷.

Recientemente se han empezado a comunicar casos de psoriasis desencadenados o agravados por este grupo de fármacos, pero solo uno de ellos se debe al atezolizumab^{8,9}. En una serie reciente, el 66% de los pacientes presenta historia previa de psoriasis, en la mayoría de los casos se controla con tratamiento tópico y, rara vez, dada la intensidad de la afectación cutánea se precisa suspender el tratamiento o utilizar corticoides orales como en el presente caso^{8,9}. En la mayoría de los casos la psoriasis se desencadena después de varias dosis. En el único caso descrito por atezolizumab ocurre después de la primera dosis al igual que en nuestro paciente.

Desde el punto de vista etiopatogénico en modelos de ratón se ha demostrado que la deficiencia en PD-1 aumenta el fenotipo de enfermedad cutánea psoriasis-like y que el PD-1 puede tener un papel regulatorio en el desarrollo de la enfermedad¹⁰. La vía del PD-1 en condiciones normales mantiene una homeostasis inmune normal que evita reacciones autoinmunes o daños en los tejidos sanos. La activación que se produce de las células T inducidas por los agentes que bloquean el PD1 puede contribuir, junto con otros factores, al desarrollo de psoriasis o exacerbación de psoriasis existentes¹¹.

El bajo número de psoriasis asociada a atezolizumab probablemente se deba a su mecanismo de acción, que respeta la unión PD-1 y PD-L2. Debido a su diferente naturaleza (isotipos IgG4 o isotipo IgG1), mecanismos de acción y resultados antitumorales se ha recomendado no considerar los fármacos anti PD-1 y PD-L1 como un grupo⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2443–54.
2. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MF, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-

- L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515:563–7.
3. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer*. 2017;41:125–8.
4. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) or anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *JAAD*. 2016;74:455–61.
5. Kaunitz GJ, Loss M, Rizvi H, Ravi S, Cuda JD, Bleich KB, et al. Cutaneous eruptions in patients receiving immune checkpoint blockade: Clinicopathologic analysis of the nonlichenoid histologic pattern. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:1381–9.
6. Zhao CY, Consuegra G, Chou S, Fernández-Peñas P. Intracorneal pustular drug eruption, a novel cutaneous adverse event in anti-programmed cell death-1 patients that highlights the effect of anti-programmed cell death-1 in neutrophils. *Melanoma Research*. 2017;27:641–4.
7. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–65.
8. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: A study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e254–7.
9. Ruiz-Bañobre J, García-González J. Anti-PD-1/PD-L1-induced psoriasis from an oncological perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e407–8.
10. Imai Y, Ayithan N, Wu X, Yuan Y, Wang L, Hwang ST. Cutting edge: PD-1 regulates imiquimod-induced psoriasiform dermatitis through inhibition of IL-17a expression by innate $\gamma\delta$ -low T cells. *J Immunol*. 2015;195:421–5.
11. Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, Soupos N, Triantafyllopoulou I, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer*. 2017;41:407–12.

J. Santos-Juanes^{a,*}, P. Munguía Calzada^a
y C. Álvarez Fernández^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgesantosjuanes@gmail.com
(J. Santos-Juanes).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.029>
0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.