



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLOGÍA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Psoriasis y anti-PD1/anti-PDL1: presentación de tres casos, revisión de la literatura y propuesta de algoritmo de manejo



### Psoriasis and Anti-PD-1 and Anti-PDL-1 Immunotherapy: Three Cases, a Review of the Literature, and a Proposed Management Algorithm

Sr. Director:

Los inhibidores de los puntos de control inmunológicos anti-PD1 y anti-PDL1 constituyen una nueva arma terapéutica eficaz en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, inherentes a su mecanismo de acción antitumoral, estos fármacos producen efectos adversos inmunorrelacionados que afectan frecuentemente a la piel y que pueden motivar su retirada. La toxicidad dermatológica por anti-PD1 y anti-PDL1 se puede manifestar de forma muy variada, entre la que se incluye la psoriasis<sup>1</sup>. La patogenia de la psoriasis inducida por anti-PD1 y anti-PDL1 parece atribuirse a una sobreactivación de los linfocitos Th1, Th17 y Th22 secundaria a la inactivación de la vía inmunomoduladora PD1<sup>2</sup>.

En nuestro centro hemos evaluado tres pacientes que desarrollaron una psoriasis como consecuencia del tratamiento con anti-PD1 y anti-PDL1 para un carcinoma vesical, un carcinoma de laringe y un melanoma metastásico (fig. 1). Junto a esto, realizamos una búsqueda bibliográfica en la literatura de los casos publicados hasta la fecha de psoriasis por anti-PD1 y anti-PDL1 y recogimos de ellos las siguientes variables: edad, sexo, tipo de neoplasia, tipo de anti-PD1/PDL1 y pauta de dosificación empleada, tiempo hasta la aparición de lesiones, historia personal de psoriasis, tratamiento realizado, interrupción del tratamiento con anti-PD1/PDL1 y respuesta del tumor a la inmunoterapia. Finalmente, proponemos un algoritmo para el tratamiento de la psoriasis inducida por anti-PD1 y anti-PDL1.

Sumando nuestros pacientes a los publicados en la literatura, existen 43 casos de psoriasis inducida o exacerbada por anti-PD1 (26 por nivolumab y 12 por pembrolizumab) y anti-PDL1 (3 por atezolizumab y 2 por durvalumab) (tabla 1)<sup>3-7</sup>. La edad media fue de 65,7 años (35-87), con un predominio de

sexo masculino (34/43; 79%). Los tipos de neoplasia más frecuentes fueron el melanoma y el cáncer de pulmón (entre ambos, 18/43; 41,9%), seguidos de carcinoma urotelial de vejiga (3/43; 7%), carcinoma de células renales, linfoma B de células grandes difuso, carcinoma de amígdala y carcinoma escamoso de laringe (cada uno 1/43; 2,3%). La media de tiempo desde la introducción de la inmunoterapia hasta la aparición de las lesiones de psoriasis fue de 9,6 semanas. Aunque en muchos de los casos publicados no queda recogido, 11 de los 43 negaban antecedentes personales de psoriasis (25,6%) y 14 de los 43 presentaron una exacerbación de su psoriasis previa con los anti-PD1/anti-PDL1 (32,6%). En cerca de la mitad de los pacientes la psoriasis se controló únicamente con tratamiento tópico (20/43; 46,5%). Las terapias sistémicas más empleadas fueron los retinoides orales (9/43; 20,9%), la fototerapia y los corticoides sistémicos (5/43; 11,6%, en ambos casos). Dos casos recibieron metotrexato (2/43; 4,7%) y, además, dos casos aislados recibieron apremilast y secukinumab. En 15 pacientes no fue necesario retirar la inmunoterapia por su psoriasis (34,9%), mientras que en 6 se suspendió temporalmente (14%) y en 5 de forma definitiva (11,6%).

La respuesta de la neoplasia a los anti-PD1 y anti-PDL1 en estos pacientes está poco descrita. Los datos disponibles hablan de una buena respuesta en 12 pacientes y una ausencia de respuesta en 3. Sin embargo, no parece existir un paralelismo entre la respuesta antitumoral y la gravedad de la psoriasis, como ocurre en el vitiligo asociado al tratamiento con nivolumab en el tratamiento del melanoma<sup>8</sup>.

Para el tratamiento de la psoriasis inducida por fármacos, en general, se recomienda un reconocimiento precoz del agente causal y su retirada, si es posible, así como la modalidad terapéutica estándar para la psoriasis de acuerdo con las guías<sup>9</sup>. Por otro lado, en la psoriasis, cuando hay una neoplasia subyacente, se recomienda evitar el uso de ciclosporina. Hay controversia en cuanto a la seguridad de los anti-TNF y metotrexato, y faltan datos sobre el apremilast y el resto de biológicos<sup>10</sup>. Con estos datos, proponemos un algoritmo para el tratamiento de los pacientes con psoriasis por anti-PD1 y anti-PDL1 (fig. 2). El primer punto reside en la necesidad de recoger los antecedentes personales y familiares de psoriasis del paciente por parte del oncólogo. Una vez aparezca la psoriasis, es recomendable la evaluación rápida por dermatología. El tratamiento considerado tendrá en cuenta la extensión (PASI) y la repercusión en la calidad de vida (cuestionario DLQI) de su psoriasis. Así,

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.05.017>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Pacientes con psoriasis inducida o exacerbada por anti-PD1/anti-PDL1 publicados en la literatura como casos o series de casos y sus principales características

N.º	Edad (años)/ sexo	Neoplasia	Anti-PD1/PDL1, pauta de dosificación	Latencia (semanas)	Historia de psoriasis	Tratamiento de la psoriasis	Interrupción de anti-PD1/anti-PDL1	Respuesta del tumor a anti-PD1-antiPDL1	Primer autor, año
1	80/H	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	12	No	Corticoides sistémicos	No	Sí	Ohtsuka, 2015
2	65/H	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	3	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol y fototerapia sin respuesta. Retinoides orales con respuesta	No	Sin datos	Kato, 2015
3	45/H	Carcinoma de células renales	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	2	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	Sí, 21 días	Sí	Ruiz-Bañobre, 2017
4	87/H	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	6	Sí	Corticoides sistémicos	Sí	Sin datos	Matsumura, 2015
5	80/M	Melanoma	Pembrolizumab, sin datos	3-6	Sin datos	Corticoides tópicos más calcipotriol	Sí	Sí	Totonchy, 2016
6	67/H	Carcinoma pulmonar	Pembrolizumab, sin datos	3	Sí	Retinoides orales	Sí, 4 semanas	Sin datos	Sahuquillo-Torralba, 2016
7	NA	Sin datos	Pembrolizumab, sin datos	9	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol y corticoides sistémicos	Sí, 1 semana	Sin datos	Sanlorenzo, 2015
8-24	64,8 media [35-87]/ M (2), H (15)	Melanoma (9), carcinoma pulmonar (8)	Pembrolizumab (5), nivolumab (11), atezolizumab (1), sin datos	Sin datos	Sin datos	Corticoides tópicos (10), sistémicos (1), retinoides orales (5) y fototerapia (1)	Sin datos	Sin datos	Bonigen, 2017
25	67/H	Carcinoma pulmonar	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	3	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	No	Sin datos	Yamamoto, 2018
26	67/H	Melanoma	Pembrolizumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	15	Sí	Retinoides orales y fototerapia	Sí, 4 semanas	Sí	Phadke, 2016
27-31	66 media [60-72]/M (1), H (4)	Carcinoma pulmonar (3), carcinoma urotelial (1), carcinoma de amígdala (1)	Pembrolizumab (1), nivolumab (2), durvalumab (2), sin datos	2-8	Sí (3), No (2)	Corticoides tópicos más calcipotriol (1), fototerapia (3), metotrexato más corticoides sistémicos (1)	Sí (1), no (4)	Sin datos	Voudouri, 2017
32	89/H	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	2	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	No	No	Murata, 2017

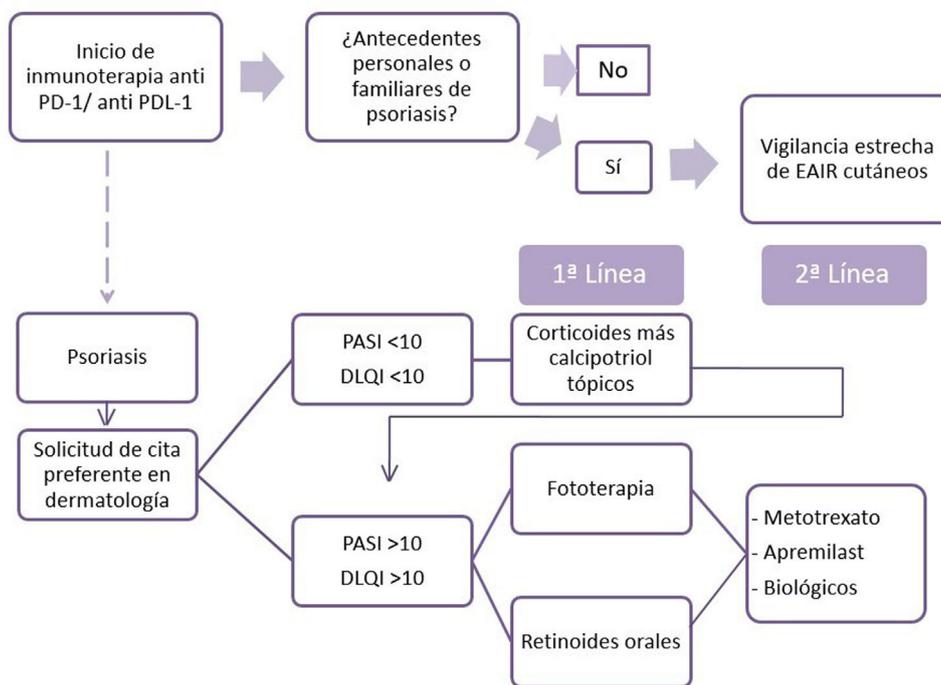
Tabla 1 (continuación)

N.º	Edad (años)/ sexo	Neoplasia	Anti-PD1/PDL1, pauta de dosificación	Latencia (semanas)	Historia de psoriasis	Tratamiento de la psoriasis	Interrupción de anti-PD1/anti-PDL1	Respuesta del tumor a anti-PD1-antiPDL1	Primer autor, año
33	80/H	Carcinoma pulmonar	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	16	No	Corticoides tópicos, corticoides sistémicos más metotrexato	Sí, 4 semanas	Sí	Law-Pingman, 2016
34	65/M	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	20	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol	Sí, espaciando dosis a 3 semanas	Sí	De Bock, 2018
35	53/H	Linfoma B de células grandes difuso	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	12	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	Sí	No	Panayotis, 2018
36	74/M	Carcinoma pulmonar	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	12	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol sin respuesta. Apremilast con respuesta	No	Sí	Fattore, 2019
37	51/M	Carcinoma pulmonar	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	12	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	No	Sí	Guyen, 2019
38	69/H	Carcinoma pulmonar	Pembrolizumab, 200 mg cada 3 semanas	12	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol	No	Sin datos	Scanfi, 2019
39	63/M	Carcinoma pulmonar	Pembrolizumab, 200 mg cada 3 semanas	12	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol sin respuesta. Secukinumab con respuesta	No	Sí	Monsour, 2019
40	75/H	Carcinoma urotelial de vejiga	Atezolizumab, 1.200 mg cada 3 semanas	3	Sí	Corticoides tópicos más calcipotriol más corticoides sistémicos.	Sí	No	Santos-Juanes, 2019
41	73/H	Carcinoma urotelial de vejiga	Atezolizumab, 1.200 mg cada 3 semanas	16	No	Fototerapia	No	Sí	Nuestra serie
42	54/H	Carcinoma escamoso de laringe	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	12	Sí	Retinoides orales	No	Sí	Nuestra serie
43	77/H	Melanoma	Nivolumab, 2 mg/kg cada 3 semanas	20	No	Corticoides tópicos más calcipotriol	No	Sí	Nuestra serie

H: hombre; M: mujer.



**Figura 1** Pacientes de nuestro servicio con psoriasis por anti-PD1/anti-PDL1. A) Psoriasis en gotas. B) Psoriasis palmoplantar. C) Placas de psoriasis junto a vitiligo.



**Figura 2** Propuesta de algoritmo de manejo de psoriasis inducida o exacerbada por anti-PD1/anti-PDL1.

recomendamos pautar tratamiento tópico en psoriasis leve y priorizar la fototerapia y los retinoides orales cuando se requieran terapias sistémicas, por la ausencia de efecto inmunosupresor de los mismos, por la posible influencia negativa en la evolución de la enfermedad neoplásica. En caso de una ausencia de respuesta o de contraindicación, se

pueden proponer apremilast, metotrexato o tratamientos biológicos, previo consenso con oncología.

Los dermatólogos debemos aprender a reconocer y tratar los efectos adversos cutáneos inmunorrelacionados por anti-PD1 y PDL1, entre los que se encuentra la psoriasis. Dada su frecuencia, resaltamos la necesidad de realizar un

seguimiento dermatológico periódico de estos pacientes. Resulta asimismo imprescindible la colaboración con oncología para acelerar el proceso diagnóstico y ofrecer al paciente la mejor opción terapéutica que lo mantenga sin lesiones, pero sin intervenir negativamente en la enfermedad neoplásica.

## Bibliografía

- Coleman E, Ko C, Dai F, Tomayko MM, Kluger H, Leventhal JS. Inflammatory eruptions associated with immune checkpoint inhibitor therapy: A single-institution retrospective analysis with stratification of reactions by toxicity and implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:990–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.062>.
  - Matsumura N, Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T. Exacerbation of psoriasis during nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:259–60, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2212>.
  - De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis vulgaris exacerbation during treatment with a PD-1 checkpoint inhibitor: Case report and literature review. *Case Rep Dermatol*. 2018;10:190–7, <http://dx.doi.org/10.1159/000491572>.
  - Fattore D, Annunziata MC, Panariello L, Marasca C, Fabbrocini G. Successful treatment of psoriasis induced by immune checkpoint inhibitors with apremilast. *Eur J Cancer*. 2019;110:107–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.010>.
  - 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cupr.2017.10.003>.
  - Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimmel 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14011>.
  - Monsour EP, Pothen J, Balaraman RA. Novel approach to the treatment of pembrolizumab-induced psoriasis exacerbation: A case report. *Cureus*. 2019;11:e5824, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.5824>.
  - Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol*. 2017;44:117–22, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13520>.
  - Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: Clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87–94, <http://dx.doi.org/10.2147/PTT.S126727>.
  - Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:27–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.06.057>.
- E. Sánchez-Martínez<sup>a,\*</sup>, M. Sáez-Belló<sup>a</sup>, S. Ochendusko<sup>b</sup> y A. Mateu-Puchades<sup>a</sup>
- <sup>a</sup> *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España*  
<sup>b</sup> *Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [eva.sanchez.m.92@gmail.com](mailto:eva.sanchez.m.92@gmail.com)  
 (E. Sánchez-Martínez).