

ORIGINAL

[Artículo traducido] Pitiriasis rubra pilaris: serie de casos multicéntrica de 65 pacientes españoles

J. Montero-Menárguez^{a,*}, V. Amat Samaranch^b, L. Puig Sanz^b, R. Ruiz-Villaverde^c, S. Arias-Santiago^d, M. Larrea García^e, D. Ruiz Genao^f, M. Ferrán^g, L. Schneller-Pavelescu^h, C. Romero Ferreiro^{i,j} y R. Rivera Díaz^a

^a Dermatology Department of the Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Dermatology Department of Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, España

^c Dermatology Department of Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España

^d Dermatology Department of Hospital Virgen de las Nieves de Granada, School of Medicine, Granada University, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS, Granada, España

^e Dermatology Department of Hospital Universitario de Navarra, España

^f Dermatology Department of Fundación Hospital Alcorcón, España

^g Dermatology Department of Hospital del Mar de Barcelona, España

^h Dermatology Department of Hospital de la Vega Baja de Alicante, España

ⁱ Unidad de Soporte Científico, Instituto de Investigación Sanitaria, Hospital Universitario 12 de Octubre, España

^j Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

Recibido el 24 de septiembre de 2023; aceptado el 6 de febrero de 2024

PALABRAS CLAVE

Pitiriasis rubra
pilaris;
Tratamiento
biológico;
Eritrodermia

Resumen

Introducción: La pitiriasis rubra pilaris (PRP) es una entidad rara de etiopatogenia desconocida. La falta de guías clínicas la convierte en un desafío para los clínicos.

Objetivo: Contribuir con nuestra experiencia a aumentar la evidencia disponible sobre esta entidad.

Método: Realizamos un estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico de 65 pacientes con PRP, siendo la serie de casos europea más grande de pacientes con PRP.

Resultados: La PRP fue más frecuente en los varones con una edad promedio de 51 años, pero las formas eritrodérmicas se presentaron en pacientes de mayor edad, en torno a los 61 años.

Seis (75%) de los pacientes pediátricos y 10 (60%) de los adultos no eritrodérmicos controlaron su enfermedad con corticoides tópicos. Por el contrario, 26 (68%) de los pacientes eritrodérmicos necesitaron terapia biológica como última línea terapéutica eficaz; requiriendo un promedio de 6,5 meses para lograr una respuesta completa.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.02.019>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julia.montero.menarguez@gmail.com (J. Montero-Menárguez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.001>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: J. Montero-Menárguez, V. Amat Samaranch, L. Puig Sanz et al., [Artículo traducido] Pitiriasis rubra pilaris: serie de casos multicéntrica de 65 pacientes españoles, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.001>

Conclusión: Nuestro estudio mostró una diferencia estadística en términos de resultado y respuesta al tratamiento entre niños o pacientes con enfermedad limitada y pacientes que desarrollan eritrodermia.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Pityriasis rubra pilaris;
Biologic agents;
Erythroderma

Pityriasis Rubra Pilaris: A Multicentric Case Series of 65 Spanish Patients

Abstract

Introduction: PRP is a rare entity of unknown etiopathogenesis. Lack of management guidelines makes it a challenge for clinicians.

Objective: To add our experience to increase evidence about PRP.

Methods: We performed a retrospective, descriptive and multicentric study of 65 patients with PRP, being the largest European case series of patients with PRP.

Results: PRP was more frequent in male patients with an average age of 51 years, but erythrodermic forms presented in older patients (average age 61 years).

Six (75%) paediatric patients and ten (60%) non-erythrodermic adults controlled their disease with topical corticosteroids. On the contrary, 26 (68%) erythrodermic patients required biologic therapy as last and effective therapy line requiring an average of 6.5 months to achieve complete response.

Conclusion: Our study showed a statistical difference in terms of outcome and response to treatment between children or patients with limited disease and patients who develop erythroderma.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La pitiriasis rubra pilaris (PRP) es una enfermedad inflamatoria poco frecuente, la cual se considera tradicionalmente como una dermatosis reactiva.¹⁻³ Por edad se presentará con una distribución bimodal tanto en la primera como en la quinta décadas de la vida, y con una frecuencia similar entre ambos sexos. Clínicamente se caracterizará por pápulas y placas foliculares hiperqueratóticas de color salmón. Algunos pacientes desarrollarán una eritrodermia con la presencia de islotes de piel no afectada.^{1,2}

El diagnóstico requiere de una buena correlación clínico-patológica. La principal característica histopatológica es la alternancia de ortoqueratosis y paraqueratosis, conocida como "patrón en tablero de ajedrez". Las opciones de tratamiento incluyen diversos fármacos, como los corticosteroides tópicos, los retinoides orales, los tratamientos inmunosupresores y los agentes biológicos.^{2,4-6} Se cree que la PRP comparte el mismo perfil de las citocinas presentes en la psoriasis.⁷

No existen directrices del tratamiento y las evidencias científicas actuales se limitan a informes y series de casos. En consecuencia, el tratamiento de la PRP representa un reto.

Objetivo

Describir las características clinicopatológicas y demográficas de los pacientes con PRP y analizar las diversas modalidades de tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo multicéntrico en ocho hospitales españoles donde se incluyeron pacientes con diagnóstico clinicopatológico de PRP, tratados durante 20 años

(entre enero de 2002 y febrero de 2022). Las variables fueron recogidas por cada centro en una base de datos anónima. En la muestra pediátrica se incluyeron aquellos pacientes menores de 16 años. Se utilizó el área de superficie corporal (ASC) para evaluar la respuesta al tratamiento y se consideró como respuesta completa al ASC <3%. Se realizó un análisis estadístico descriptivo, utilizando la media y la desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Los contrastes de hipótesis en las variables cualitativas se realizaron mediante el test del Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y para las variables cuantitativas mediante el test de la T de Student. Un valor p <0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico Stata® (StataCorp, College Station, Texas) versión 16 para Windows. El estudio se realizó siguiendo la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital 12 de Octubre (nº: 22/233).

Resultados

Los resultados epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos se pueden consultar en la [tabla 1](#).

Epidemiología

Se incluyó a un total de 65 pacientes. En el momento de la inclusión, ocho niños tenían una edad media de 7,8 años y cuatro (50%) eran mujeres.

Treinta y nueve pacientes varones representaban el 68% de la muestra adulta y 40 de ellos (70%) desarrollaron eritrodermia, mientras que sólo un niño la desarrolló. La edad media

Tabla 1 Características detalladas de los pacientes

	Total	Niños	Adultos	Adultos sin eritrodermia	Adultos con eritrodermia	
<i>N</i>	65	8	57	17	40	
<i>Edad</i>	51,8 (21,5)	7,8 (4,7)	58 (14,5)	51 (13,4)	61 (14,1)*	0,015
<i>Sexo</i>						
Mujer	22 (34%)	4 (50%)	18 (32%)	12 (71%)	27 (68%)	
Hombre	43 (66%)	4 (50%)	39 (68%)	5 (29%)	13 (33%)	
<i>Desencadenante</i>						
Infección	9 (14%)	2 (25%)	7 (12%)	1 (6%)	6 (15%)	
Droga	4 (6%)	0	4 (7%)	1 (6%)	3 (8%)	
<i>Comorbilidades</i>						
Autoinmunes	5 (8%)	0	5 (9%)	1 (6%)	4 (10%)	
Neoplasias	4 (6%)	0	4 (7%)	1 (6%)	3 (8%)	
<i>Hallazgos clínicos</i>						
Lesiones iniciales en la parte superior del cuerpo	42 (66%)	3 (38%)	39 (68%)	10 (59%)	29 (45%)	
Prurito	41 (63%)	2 (25%)	39 (68%)*	9 (53%)	30 (75%)	
Afectación ungueal	25 (38%)	1 (13%)	24 (42%)	5 (29%)	19 (48%)	
Eritrodermia	41 (63%)	1 (13%)	40 (70%)	100%	0	
Islotes de piel sana no comprometidas	49 (83%)	2 (29%)	47 (90%)	10 (77%)	36 (95%)	
^a Queratodermia PP	53 (82%)	4 (50%)	49 (86%)	12 (71%)	37 (93%)*	
Afectación intertriginosa	20 (31%)	2 (25%)	18 (32%)	7 (41%)	11 (28%)	
<i>Hallazgos histopatológicos</i>						
Alternancia de ortoqueratosis y paraqueratosis	41 (67%)	3 (60%)	38 (68%)	11 (65%)	27 (69%)	
Hiperplasia irregular de la epidermis	36 (59%)	2 (40%)	34 (61%)	8 (47%)	26 (67%)	
Paraqueratosis peri-infundibular	18 (35%)	0	18 (37%)	5 (33%)	13 (38%)	
<i>Nº de biopsias</i>	1,5 (0,8)	1 (0)	1,5 (0,8)	1,3 (0,6)	1,59 (0,9)	
<i>Nº de tratamientos</i>	2,2 (1,4)	0,8 (0,7)*	2,4 (1,3)	1,6 (1,3)	2,7 (1,3)*	
<i>Tratamientos de primera línea</i>						
Acitretino	15 (25%)	0	15 (27%)	3 (20%)	12 (30%)	
Ciclosporina	6 (10%)	0	6 (11%)	1 (7%)	5 (13%)	
Corticosteroides tópicos	18 (30%)	8 (100%)	13 (24%)	9 (60%)	4 (10%)	
Isotretinoína	2 (3%)	0	2 (4%)	1 (7%)	1 (3%)	
Metotrexate	10 (17%)	0	10 (18%)	0 (0%)	10 (25%)	
UVB-BE ^b	5 (8%)	0	5 (9%)	1 (7%)	4 (10%)	
UVA	1 (2%)	0	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
UVB	2 (3%)	0	2 (4%)	0 (0%)	2 (5%)	
Ustekinumab	1 (2%)	0	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
<i>Tratamientos efectivos de última línea</i>						
Corticosteroides tópicos	19 (30%)	6 (75%)	13 (23%)	10 (59%)	3 (8%)	
Acitretino	6 (9%)	1 (13%)	5 (9%)	2 (12%)	3 (8%)	
Metotrexate	5 (8%)	0	5 (9%)	1 (6%)	4 (10%)	
Apremilast	3 (5%)	0	3 (5%)	0 (0%)	3 (8%)	
Etanercept	1 (2%)	0	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
Infliximab	4 (6%)	0	4 (7%)	1 (6%)	3 (8%)	
Ixekizumab	4 (6%)	0	4 (7%)	0 (0%)	4 (10%)	
Risankizumab	1 (2%)	0	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	
Secukinumab	3 (5%)	0	3 (5%)	1 (6%)	2 (5%)	
Ustekinumab	15 (23%)	1 (13%)	14 (25%)	2 (12%)	12 (31%)	
Brodalumab	3 (5%)	0	3 (5%)	0 (0%)	3 (8%)	
<i>Respuesta completa**</i>	46 (73%)	7 (88%)	39 (71%)	13 (76%)	26 (68%)	
<i>Tiempo hasta el BSA <3% (meses)</i>	5 (3,4)	2,4 (0,8)*	5,4 (3,5)	3,2 (2)	6,5 (3,5)	
<i>Duración del tratamiento</i>	16,5 (23,9)	2,4 (0,6)	18,1 (24,8)	8,0 (6,9)	21,5 (27,6)*	

^a Queratodermia PP: queratodermia palmoplantar.

^b UVB-BE: UVB de banda estrecha.

* Las diferencias entre los adultos y los niños o entre los pacientes eritrodérmicos y no eritrodérmicos fueron estadísticamente significativas (valor $p < 0,05$). Los resultados se expresan en media (desviación estándar) o números absolutos (porcentaje).

** La respuesta completa se define como la BSA <3%.

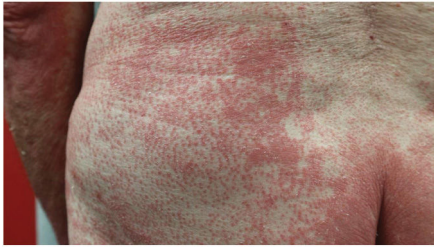


Figura 1 Islotes de piel no afectados en un paciente con PRP.

fue mayor en los adultos eritrodérmicos (61 años) que en los no eritrodérmicos (51 años, valor $p=0,015$).

Factores desencadenantes y comorbilidades

Trece pacientes (20%) señalaron un posible desencadenante: infección previa en siete (12%) adultos y dos (25%) niños; y fármacos en cuatro (7%) adultos.

En los niños, todas las infecciones fueron de las vías respiratorias superiores. Entre los pacientes adultos no recogimos datos específicos de agentes microbiológicos.

Cuatro (7%) de nuestros pacientes adultos tenían neoplasias concomitantes y cinco (9%) comorbilidades autoinmunes.

Hallazgos clínicos

Las características clínicas más frecuentes fueron la presencia de islotes de piel sana ($n=49$, 83%) y la queratodermia palmoplantar (PP) ($n=53$, 85%), que también fueron los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes eritrodérmicos (figs. 1 y 2). La diferencia fue estadísticamente significativa en el caso de la queratodermia PP (p -valor 0,029). Sin embargo, los niños sólo presentaron en dos (29%) y cuatro (50%) de los casos la presencia de islotes de piel sana y queratodermia PP, respectivamente.

Cuarenta y uno (63%) de los pacientes refirieron prurito, de los cuales sólo dos (25%) eran niños, mientras que 39 (68%) eran adultos (p -valor 0,017).

Otras características clínicas se detallan en la tabla 1.

Histología

Los hallazgos histológicos más frecuentes fueron la presencia de una alternancia entre la ortoqueratosis y la paraqueratosis ($n=41$, 67%) y la hiperplasia epidérmica irregular ($n=36$, 59%).



Figura 2 Queratodermia palmoplantar en un paciente con PRP.

Tratamiento

La duración media del tratamiento fue de 2,4 meses en niños, 8 meses en adultos no eritrodérmicos y 21,4 meses en adultos eritrodérmicos. El tiempo transcurrido hasta un BSA $<3\%$ fue más corto y el número de tratamientos menor en los niños y en los adultos no eritrodérmicos que en sus homólogos (tabla 1).

Todos los niños fueron tratados inicialmente con corticosteroides tópicos. Sólo uno de ellos precisó acitretino. Uno de los niños desarrolló una eritrodermia y necesitó ustekinumab para controlar la enfermedad. Se consiguió una respuesta completa (RC) en siete (88%) de los niños.

Los adultos no eritrodérmicos ($n=17$, 30%) fueron tratados con éxito con terapia tópica en nueve (60%) pacientes. Seis fueron tratados con agentes sistémicos (acitretino en tres y fototerapia en un paciente). Sólo cinco pacientes necesitaron un agente biológico. Se consiguió una RC en 13 (76%) de los adultos no eritrodérmicos.

Por otro lado, 29 (71%) pacientes eritrodérmicos fueron tratados inicialmente con agentes sistémicos como acitretino en doce (30%) de los casos o metotrexato en diez (25%) de los pacientes, fototerapia en siete (18%) y un paciente comenzó con ustekinumab. El último tratamiento que fue eficaz incluye una gran variedad de fármacos (tabla 1) y se consiguió una respuesta completa en 26 (68%) de los pacientes. El uso de la terapia biológica en algún momento de la enfermedad fue necesaria en 31 (68%) de los pacientes, siendo el ustekinumab el tratamiento biológico utilizado con mayor frecuencia.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestros datos se recogieron de forma retrospectiva con un tamaño de muestra relativamente pequeño. Además, no existen criterios diagnósticos estandarizados de PRP ni escalas de gravedad para evaluar la respuesta al tratamiento. Por último, la disponibilidad de nuevas terapias biológicas a lo largo de la última década puede haber ejercido cierta influencia en los resultados terapéuticos de los pacientes diagnosticados en los últimos años.

Discusión

Este estudio presenta de manera detallada datos demográficos, clinicopatológicos y terapéuticos de 65 pacientes diagnosticados de PRP. Hasta donde sabemos, se trata de la mayor serie europea de casos de pacientes con PRP.

Nuestro estudio demostró predominio en pacientes adultos de sexo masculino ($n=39$, 68%), lo que difiere de los datos de la literatura que mantienen una distribución equitativa por sexos.¹⁻⁴ La distribución bimodal fue coherente con la literatura,¹⁻⁴ pero llamativamente los pacientes adultos que presentaban eritrodermia tenían una media de 10 años más (valor $p < 0,05$).

En diversos informes de casos publicados se afirma que existe una posible causalidad entre neoplasias malignas o trastornos autoinmunitarios y la PRP.^{1,7} Sin embargo, nuestros pacientes adultos mostraron una baja frecuencia de comorbilidades autoinmunitarias (9%) y neoplasias malignas (6%), lo que sugiere que su frecuencia puede no diferir de la población general y que los procedimientos de cribado deben guiarse por la historia clínica y la exploración física.

Habitualmente se han descrito agentes infecciosos y farmacológicos como desencadenantes de la PRP.^{1,2} Curiosamente, el 25% de los niños de nuestro estudio refirieron el antecedente de un desencadenante infeccioso, pero sólo en el 6% de los adultos eritrodérmicos se demostró la presencia de un fármaco que fuese responsable. Esto apoya la idea de que la PRP es una enfermedad multifactorial, en la que los factores ambientales desempeñan un papel, pero no son necesarios para el desarrollo de la enfermedad.

La característica histológica más frecuente fue la alternancia entre la ortoqueratosis y la paraqueratosis, lo que coincide con los datos presentados en la literatura. Sin embargo, la histología puede ser inespecífica y a menudo el diagnóstico se guía predominantemente por los rasgos clínicos característicos.¹⁻⁴ El 66% de nuestros pacientes presentaron inicialmente lesiones en la parte superior del cuerpo, lo que concuerda con la progresión cefalocaudal descrita clásicamente.¹⁻⁴ Curiosamente, el 94% de nuestros pacientes eritrodérmicos presentaron queratodermia PP (valor p 0,02).

Fouarge et al.,⁸ ya propusieron la queratodermia PP como posible factor de resistencia a un antagonista de IL-23/p19. En nuestra opinión, puede ser un marcador de progresión y podría ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar formas eritrodérmicas de PRP.

El 75% de los pacientes pediátricos y el 60% de los adultos no eritrodérmicos controlaron su enfermedad con corticosteroides tópicos. La buena respuesta a la terapia tópica ya se describió en la PRP pediátrica,⁹ pero suponemos que es extensible a los adultos con enfermedad localizada. Sin embargo, la mayoría de los pacientes eritrodérmicos (68%) requirieron terapia biológica como última línea terapéutica eficaz. Entre ellos, el 68% alcanzó respuesta completa, pero tras una media de 6,5 meses de tratamiento. Además, estos suelen recibir más líneas de tratamiento (media de 2,7) que los pacientes con lesiones localizadas y pueden beneficiarse de un abordaje más invasivo y precoz.

Conclusión

En conclusión, en nuestro estudio se evidenció que la PRP puede ser más frecuente en hombres y que las formas eritrodérmicas podrían aparecer en pacientes de edad avanzada. No hubo una asociación clara con el cáncer o las enfermedades autoinmunes en nuestros pacientes. La queratodermia PP puede ser un marcador de progresión a la eritrodermia. En nuestra muestra los niños y los adultos que presentaban una enfermedad localizada respondieron a los corticosteroides tópicos. Por el contrario, los pacientes eritrodérmicos recibieron múltiples líneas terapéuticas, además de necesitar una media de tratamiento de 6,5 meses y un agente biológico para poder controlar su enfermedad. Se necesitan más estudios para investigar esta difícil enfermedad.

Consentimiento Informado de los pacientes

Los pacientes de este manuscrito han dado su consentimiento informado por escrito para la publicación de los detalles de sus casos.

Financiación

No se declara ninguna.

Conflictos de intereses

- El Dr. Ruiz Genao ha sido remunerado por Almirall, Pfizer, Janssen, Amgen, Abbvie, Lilly, UCB, Novartis y Leo-Pharma por servicios de asesoramiento y conferencias.
- L. Puig ha recibido honorarios como consultor/ponente y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Almirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB.

Agradecimientos

Los autores confirman que el manuscrito se ha presentado exclusivamente a esta revista y no está presentado, en prensa o publicado en ningún otro idioma. Cada autor ha participado lo suficiente en el trabajo como para asumir la responsabilidad pública del contenido.

Referencias

1. Wang D, Chong VC, Chong WS, Oon HH. A review on pityriasis rubra pilaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19:377-90, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-017-0338-1>.
2. Roenneberg S, Biedermann T. Pityriasis rubra pilaris: algorithms for diagnosis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:889-98, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.14761>.
3. Ross NA, Chung HJ, Li Q, Andrews JP, Keller MS, Uitto J. Epidemiologic, clinicopathologic, diagnostic, and management challenges of pityriasis rubra pilaris: a case series of 100 patients. *JAMA Dermatol*. 2016;152:670-5, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.0091>.
4. Kromer C, Sabat R, Celis D, Mössner R. Systemische Therapien bei Pityriasis rubra pilaris: eine systematische Übersicht. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:243-60, <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.13718.g>.
5. Ringin SA, Daniel BS. Treatment modalities for pityriasis rubra pilaris subtypes: a review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:587-8, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1729954>.
6. Napolitano M, Abeni D, Didona B. Biologics for pityriasis rubra pilaris treatment: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.036>, 353-359.e11.
7. Kamarachev J, Grozdev I, Darlenski R, Tsankov N. Pityriasis rubra pilaris as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2019;37:657-62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.07.030>.
8. Fouarge AL, Cuvelier M, Roquet-Gravy C, de Montjoye L, Baeck M. Successful treatment of pityriasis rubra pilaris with risankizumab, a IL-23/p19 antagonist. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:e106-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18516>.
9. Yang CC, Shih IH, Lin EL, Yu YS, Chiu HC, Huang PH, et al. Juvenile pityriasis rubra pilaris: report of 28 cases in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:943-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.054>.