

Psoriasis pustulosa generalizada: reporte de un caso y revisión de la literatura

Generalized pustular psoriasis: a case report and literature review

Darwin Tobar, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0002-0401-4341>, María J. Dávila, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-0335-167X>, Paulina Chiluisa, MD³ <https://orcid.org/0000-0001-8500-7663>, Yessenia Lima, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8930-2395>, Robert Heredia, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-5669-7033>, Patricia Guayalema, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-3186-5317>, Blanca Llumipanta, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0003-4597-864>

¹Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador.

²Maestrante de salud ocupacional y seguridad industrial. Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

³Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

⁴Médico General. Universidad Regional Autónoma de los Andes. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁵Médico General Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. República del Ecuador

*Autor de correspondencia: Darwin Tobar Vallejo. Médico General. Universidad Técnica de Ambato. República del Ecuador. Teléfono: +593 992743422 Correo electrónico: tobargiancarlo@gmail.com

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica de origen inmuno-genético con manifestaciones predominantemente cutáneas, pero también puede afectar mucosas, faneras e incluso comprometer las articulaciones. Las principales formas clínicas de esta enfermedad son: psoriasis en placas o vulgar, psoriasis en gotas, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, psoriasis invertida y artritis psoriásica; las cuales pueden combinarse en un mismo paciente. La psoriasis pustulosa puede presentarse de forma localizada o generalizada, la Psoriasis Pustulosa Generalizada es una forma de presentación inusual, grave con afectación sistémica que puede conllevar a diversas complicaciones incluyendo la muerte del paciente. En el siguiente caso clínico se describe una paciente a quien se le realizó este diagnóstico en un centro de salud ecuatoriano.

Palabras clave: psoriasis, pústulas, psoriasis de von Zumbusch, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Psoriasis is a systemic inflammatory disease of immunogenetic origin with predominantly cutaneous manifestations, but it can also affect mucous membranes, skin appendages and even compromise the joints. The main clinical forms of this disease are: plaque or vulgar psoriasis, guttate psoriasis, erythrodermic psoriasis, pustular psoriasis, inverted psoriasis, and psoriatic arthritis; which can be combined in the same patient. Pustular psoriasis can occur in a localized or generalized way, Generalized Pustular Psoriasis is an unusual, severe form of presentation with systemic involvement that can lead to various complications including the death of the patient. In the following clinical case a patient is described to whom this diagnosis was made in an Ecuadorian health center.

Keywords: psoriasis, pustules, von Zumbusch psoriasis, diagnosis, treatment.

790

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica de origen inmuno-genético con manifestaciones predominantemente cutáneas, pero también puede afectar mucosas, faneras e incluso comprometer las articulaciones. Su curso clínico es variable y su historia natural poco conocida, está fundamentalmente caracterizado por recaídas y remisiones que suelen persistir durante toda la vida¹.

Las principales formas clínicas de esta enfermedad son: psoriasis en placas o vulgar (patrón más frecuente: 80-90%), psoriasis en gotas, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulo-

sa, psoriasis invertida y artritis psoriásica; las cuales pueden combinarse en un mismo paciente². La psoriasis pustulosa puede presentarse de forma localizada, generalmente afectando palmas y plantas, así como también de forma generalizada. La Psoriasis Pustulosa Generalizada (PPG) es una forma de presentación inusual, grave con afectación sistémica que puede conllevar a diversas complicaciones incluyendo la muerte del paciente³.

Epidemiológicamente, la PPG es la forma clínica más rara dentro del espectro de la psoriasis y en Latinoamérica se han

reportado pocos casos clínicos de este patrón de presentación. Por lo cual, se muestra una paciente a quien se le realizó el diagnóstico de Psoriasis Pustulosa Generalizada en un centro de salud ecuatoriano.

Caso clínico

Paciente femenina de 45 años de edad, residente y nacida en Latacunga, mestiza, con antecedente personal de psoriasis desde los 23 años en tratamiento regular con metotrexato 10 mg VO semanal y sin antecedentes familiares de importancia. Quien acude al servicio de emergencia por presentar desde hace 3 semanas eritema generalizado con lesiones dérmicas dolorosas, desde hace 2 días el cuadro clínico se exacerba con la aparición de lesiones tipo pústulas que se fueron extendiendo en diversas zonas corporales acompañado de fiebre no cuantificada que cedió parcialmente con la administración de antipiréticos.

Durante su evaluación clínica en la sala de emergencia, presenta presión arterial: 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca: 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, temperatura: 37°C, índice de masa corporal: 34,5 kg/m². Desde el punto de vista dérmico, presenta lesiones eritematosas descamativas en tronco y extremidades de gran extensión, con múltiples pústulas de aproximadamente 5 milímetros de distribución similar que tienden a confluir y conformar lagos de pus en región abdominal y cara interna de muslos de manera bilateral (**Figura 1 y 2**). Sin compromiso cardiopulmonar, neurológico o de algún otro aparato o sistema.

Figura 1. Lesiones dérmicas aisladas con tendencia a confluir en la piel de la región abdominal durante el ingreso.



Figura 2. Lesiones dérmicas confluentes en varias zonas corporales al momento del ingreso.



Se realizan exámenes paraclínicos que reportan: cuenta blanca: 9800 mm³ (segmentados: 71%, linfocitos: 28%), hemoglobina: 14.30 g/dl, hematocrito: 44,2%, plaquetas:

180.000 mm³, proteínas totales: 5,9 mg/dl (albumina: 2,8 mg/dl), resto del panel dentro de límites normales. Es ingresada por el servicio de medicina interna con el diagnóstico de Psoriasis Pustulosa Generalizada (PPG). Durante su estancia intrahospitalaria, se ajusta la dosis de metotrexato a 15 mg/semanales, hidratación de la piel con crema humectante cada 8 horas y ácido fólico 10mg diarios de lunes a viernes. Se egresa tras 22 días de estancia intrahospitalaria (con cumplimiento de 3 dosis del inmunomodulador) con mejoría clínica significativa (desaparición progresiva de los lagos de pus, remisión de las lesiones pustulosas especialmente en extremidades, disminución del dolor y el prurito), sin reacciones adversas farmacológicas y con planificación para biopsia de piel en la siguiente semana por problemas institucionales.

Posteriormente, 10 días tras el alta médica se realiza biopsia de piel de región abdominal con una muestra de 1 x 1 cm de capa epidérmica. Los hallazgos anatomopatológicos revelaron piel con ortoqueratosis, paraqueratosis con vesículas subcórneas que contienen numerosos leucocitos polimorfonucleares, la epidermis es psoriasiforme con pústulas espongiiformes de Kojog y exocitosis. Además, zonas con ausencia de capa granulosa sin dermis papilar, evidenciándose infiltrado inflamatorio linfoproliferativo y algunos polimorfonucleares de localización perivascular; confirmándose el diagnóstico de PPG.

Durante consultas sucesivas por el servicio de consulta externa de dermatología, la paciente mostró una mejoría progresiva lenta de las lesiones pustulosas que ameritó el incremento de la dosis de metotrexato a 20mg / semanales (ácido fólico 10 mg diarios de lunes a viernes) e indicación de crema de urea al 5% 1 vez / día; tras 1 mes con esta dosificación se reevalúa y se observa presencia de placas eritematosas en miembros inferiores y pústulas en axilas en un número aproximado de 20 lesiones, sin tendencia a la confluencia, de aspecto polimorfo con tamaño variable entre 2 y 3 milímetros; sin efectos adversos farmacológicos (hematológico, renal o hepático). Al segundo mes con esta dosificación se observa una evolución estacionaria de las lesiones, por lo cual se agrega a la terapéutica Tacrolimus al 0,3% semisólido cutáneo cada 12 horas en lesiones pustulosas, con esta terapia se mantiene durante aproximadamente 6 meses, representando el esquema necesario para la desaparición casi total de las lesiones.

Posteriormente, 13 meses tras el alta médica de su ingreso previo, es ingresada nuevamente en el contexto de abdomen agudo inflamatorio: apendicitis aguda que es resuelta por el servicio de cirugía en las primeras 24 horas de iniciado el cuadro clínico. Durante su estancia intrahospitalaria, al tercer día de posoperatorio, se solicita valoración por el servicio de dermatología ante la presencia de múltiples lesiones psoriásicas diseminadas con placas eritematosas de distribución generalizada acompañadas de pústulas en miembros inferiores y antebrazo izquierdo de aproximadamente 3 milímetros de diámetro con aspecto polimorfo. Por lo cual se reinicia el esquema terapéutico recibido previo a la intervención quirúrgica, (Metotrexato 20mg/semanales, ácido fólico 10mg/día, Tacrolimus 0,3% tópico diario) ante la ausencia de respuesta

clínica favorable (reaparición de lesiones pustulosas confluentes y extensión progresiva de las mismas) se agrega Ciclosporina 100mg/día y se canaliza su transferencia a un hospital de tercer nivel de atención de nuestra localidad, debido a la falta de disponibilidad de terapia biológica en la institución.

Discusión

La PPG es la forma más grave de psoriasis cuya afectación abarca más allá de la piel, la cual ha recibido numerosos nombres como: psoriasis pustulosa generalizada aguda, psoriasis de von Zumbusch, psoriasis pustular, entre otros. El caso clínico presentado corresponde a la forma de aparición aguda, que es la más común, también denominada psoriasis de von Zumbusch⁴.

Es importante destacar que desde el punto de vista fisiopatológico, esta enfermedad aún es motivo de investigación, ya que más allá de la perspectiva clásica de un mecanismo de señalización excesivo de reparación sin una herida real, nuevos estudios inmuno-genéticos plantean un fenómeno patogénico diferente o combinado⁵. Éstos incluyen la mutación homocigota del gen *IL36RN*, capaz de codificar una citocina conocida como antagonista del receptor de IL-36 (IL-36Ra), la cual compite e inhibe numerosas isoformas de IL-36 que constituyen moléculas proinflamatorias capaces de promover la expresión de IL-8, especialmente en los queratinocitos⁶. La mutación generaría IL-36Ra menos capaz de inhibir la señalización de IL-36R, predominando la expresión proinflamatoria sin regulación⁷. Asimismo, se han planteado otras mutaciones genéticas como la *CARD14*, la cual facilita el ensamblaje de proteína para apoptosis⁸. Aunque existen otros reportes que confirman y descartan estas teorías, en la actualidad se investiga si la PPG podría pertenecer al espectro de enfermedades auto-inflamatorias, específicamente a la categoría de “deficiencia de antagonista de receptor” y se busca demostrar si su fisiopatología es diferente a la de la psoriasis vulgar⁵.

Desde el punto de vista clínico, los criterios diagnósticos propuestos por Umezawa et al.⁹ incluyen: i) múltiples pústulas estériles sobre piel eritematosa; ii) fiebre, debilidad y otros síntomas sistémicos; iii) confirmación histopatológica de pústulas espongiiformes de Kogoj; iv) alteraciones de laboratorio: leucocitosis con desviación a la izquierda, velocidad de eritrosedimentación elevada, proteína C reactiva elevada, niveles de anticuerpos antiestreptolisina O elevada, niveles elevados de IgA o IgG, hipoproteinemia, hipocalcemia; v) recurrencia de los hallazgos clínicos o histopatológicos. Basados en estos criterios se realizó el diagnóstico en nuestra paciente tomando en cuenta el antecedente, los hallazgos clínicos, histopatológicos y recurrencia del cuadro.

Como la mayoría de alteraciones dérmicas, el diagnóstico diferencial de la PPG es sumamente amplio e incluye: pustulosis exantemática generalizada aguda, psoriasis vulgar con pústulas, psoriasis pustular anular, dermatitis con infección secundaria, dermatitis herpetiforme, eritema multiforme pustular, entre otros.

En relación al manejo terapéutico, la terapia de primera línea en adultos incluye retinoides, ciclosporina, metotrexate y el infliximab; mientras que la terapia de segunda línea abarca adalimumab, etanercept, agentes tópicos (calcipotriol, tacrolimus y corticoesteroides) y fototerapia¹⁰. En nuestro caso ante la falta de respuesta satisfactoria con el uso de terapia combinada sistémica y tópica, además de la ausencia de disponibilidad de terapia biológica en nuestra institución, la paciente fue canalizada para el cumplimiento de este grupo farmacológico en un hospital de mayor nivel de atención y con disponibilidad de los mismos. De cualquier manera, así como su fisiopatología se encuentra en constante investigación, el abordaje terapéutico también muestra numerosos ensayos y pruebas, especialmente en los casos refractarios a la terapia inicial.

En conclusión, la PPG es una enfermedad rara considerada como la forma más grave de presentación de la psoriasis, dado el compromiso sistémico y potencial mortalidad que genera. Sin embargo, nuevas teorías inmuno-genéticas plantean un origen etiopatogénico alternativo lo cual demuestra lo poco dilucidada que se encuentra su fisiopatología. El caso clínico presentado muestra características clínicas, histopatológicas y epidemiológicas compatibles con este trastorno, que ha sido poco reportado en Latinoamérica, una región donde el abordaje terapéutico puede presentar dificultades, especialmente en contextos refractarios.

Declaración de conflictos

Ninguno.

Referencias

1. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. marzo de 2017;76(3):393-403.
2. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso nacional de psoriasis: Guía de tratamiento. 2018.
3. García F, et al. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2013;14(1):1-8.
4. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):510-8.
5. Fernández D, Lecaros C. Psoriasis Pustulosa Generalizada. *Rev Chilena Dermatol*. 2014;30(1):036-45.
6. Onoufriadis A, Simpson M, Pink A, Di Meglio P, Smith C, et al. Mutations in *IL36RN/IL1F5* are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2011;89(3):432-7.
7. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, Puel A, Pei X, et al. Interleukin-36- receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-8.
8. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: *IL36RN* mutations and *CARD14* gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014;74:187-192.
9. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res*. 2003;295(Suppl 1):S43-S54.
10. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. octubre de 2018;32(10):1645-51.