

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i4.9940>

Lesiones psoriasiformes inducidas por pembrolizumab consistentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos

Pembrolizumab-induced psoriasiform lesions consistent with drug reaction interface dermatitis.

Venecia Landini Enríquez,¹ María Teresa Vega González,³ María Eugenia Sánchez Uriarte,⁶ Eleazar Omar Macedo Pérez,⁴ Claudia Haydee Saraí Caro Sánchez,⁵ Ilse Yolanda Osorio Aragón²

Resumen

ANTECEDENTES: La administración de inhibidores de los puntos de control inmunitario, como el pembrolizumab, va en aumento debido a su gran repercusión en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Las manifestaciones dermatológicas son las más frecuentes entre los efectos adversos relacionados con inmunidad.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón moderadamente diferenciado y mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Tuvo respuesta parcial al tratamiento inicial por lo que se agregó tratamiento con inhibidor de EGFR (afatinib) con buena respuesta al inicio; sin embargo, requirió tratamiento con pembrolizumab, anti-PDL1 (ligando-1 de muerte programada) y 5 ciclos de carboplatino-pemetrexed. Posterior a la quinta infusión con pembrolizumab, el paciente manifestó una dermatosis diseminada a todos los segmentos caracterizada por eritema y escama yesosa que confluían formando placas de aspecto psoriasiforme; el estudio histopatológico de estas lesiones reveló daño de interfaz, infiltrado inflamatorio de linfocitos perivascular y paraqueratosis focal. Se inició tratamiento con esteroides tópicos de alta potencia, urea al 40% y calcitriol en crema 50 µg/g, con alivio de la dermatosis; sin embargo, el paciente se complicó con neumonía nosocomial y tuvo un desenlace fatal.

CONCLUSIONES: Este artículo resalta la extensa variedad clínica y patológica que puede observarse como efectos adversos relacionados con inmunidad con la administración de inhibidores de PD-1 (proteína de muerte celular programada) y PD-L1 y demuestra la importancia de la biopsia y del estudio histológico para lograr una mejor comprensión de este fenómeno creciente.

PALABRAS CLAVE: Pembrolizumab; inhibidores de los puntos de control inmunitario; efectos adversos.

Abstract

BACKGROUND: The use of immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab, is constantly increasing due to their great impact on the overall survival of patients with a wide variety of advanced stage cancers. Cutaneous manifestations are the most common adverse effects related to immunity.

CLINICAL CASE: A 66-year-old male, with a moderately differentiated lung adenocarcinoma and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. The patient presented a partial response to the first line therapy, subsequently received an EGFR inhibitor (afatinib) showing a good response at the beginning; however, pembrolizumab, anti

¹ Dermatóloga residente de Dermatopatología.

² Residente de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

³ Dermatóloga adscrita al servicio Piel y partes blandas.

⁴ Oncólogo adscrito al servicio de Oncología Médica.

⁵ Patóloga adscrita al servicio de Patología Quirúrgica.

Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

⁶ Cirugía Dermatológica y Oncología Cutánea, práctica privada.

Recibido: agosto 2022

Aceptado: febrero 2023

Correspondencia

Venecia Landini Enríquez
venecia.landinienriquez@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Landini-Enríquez V, Vega-González MT, Sánchez-Uriarte ME, Macedo-Pérez EO, Caro-Sánchez CHS, Osorio-Aragón IY. Lesiones psoriasiformes inducidas por pembrolizumab consistentes con una dermatitis de interfaz secundaria a fármacos. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (4): 529-533.

PD-L1 (programmed death-ligand 1), and carboplatin-pemetrexed was needed to avoid progression. After the fifth infusion of pembrolizumab the patient developed erythematous-scaly confluent plaques with a psoriasiform aspect. Histopathology showed an interface dermatitis, focal parakeratosis and lymphocytic infiltrate. We started topical treatment with resolution of cutaneous disease; however, the patient presented a nosocomial pneumonia with a fatal outcome.

CONCLUSIONS: This paper highlights the extensive clinical and pathological variety that can be observed as immunity-related adverse effects with the use of PD-1 (programmed cell death protein 1) and PD-L1 inhibitors, and confirms the importance of performing a biopsy and its histological study to achieve a better understanding of this growing phenomenon.

KEYWORDS: Pembrolizumab; Immune checkpoint inhibitors; Adverse effects.

ANTECEDENTES

Los inhibidores de punto de control inmunitario representan uno de los avances oncológicos más grandes, cuya administración ha ido en aumento para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer de órgano sólido en fases avanzadas.¹ Debido a su desarrollo reciente, el perfil completo de sus efectos adversos aún está por descubrirse y, a pesar de ello, los efectos adversos más reportados son los dermatológicos.² Cerca de la mitad de los pacientes manifiestan efectos adversos cutáneos leves a moderados y el 5% padece reacciones graves que ponen en peligro la vida.³

Se comunica un caso raro de un paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón estadio III en tratamiento con pembrolizumab que manifestó clínicamente una dermatitis de aspecto psoriasiforme e histopatológicamente una dermatitis de interfaz compatible con efectos adversos a inmunoterapia.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón moderadamente

diferenciado acinar y papilar T2b N3 M0, estadio clínico IIIB y mutación de EFGR desde junio de 2015. En agosto de ese año inició tratamiento con cinco ciclos de cisplatino-pemetrexed y radioterapia con respuesta parcial, por lo que se agregó tratamiento con inhibidor de EFGR (afatinib) con lo que tuvo buena respuesta hasta junio de 2018, cuando la tomografía computada por emisión de positrones documentó oligoprogresión en el pulmón derecho. En septiembre de 2018 se decidió iniciar tratamiento con anti-PD-L1 (pembrolizumab) y dar cinco ciclos de carboplatino-pemetrexed.

En enero de 2019, posterior a la quinta infusión de pembrolizumab, el paciente manifestó lesiones cutáneas y fue referido al servicio de Dermatología. En la evaluación clínica se observó una dermatosis diseminada a todos los segmentos que afectaba la piel cabelluda, la región centrofacial, la cara posterior del tórax a nivel lumbar y la región interglútea, los codos, el dorso de las manos, las rodillas, el dorso de los pies y las plantas, constituida por placas de eritema y escama yesosa que confluían formando placas de tamaño y forma variables, de aspecto infiltrado, asintomáticas (**Figura 1**). En la cara



Figura 1. Aspecto clínico de la dermatosis que afecta superficies extensoras constituida por placas eritemato-escamosas infiltradas y bien delimitadas, de aspecto psoriasiforme.

tenía lesiones que recordaban a sebopsoriasis constituidas por eritema, escama fina-grisácea y aspecto oleoso (**Figura 2**). No se observaron otras lesiones en mucosas o uñas.

El estudio histopatológico de la biopsia de una placa en el muslo derecho mostró una epidermis con hiperqueratosis y focos de paraqueratosis, así como espongirosis con exocitosis de linfocitos y focos de vacuolización de la capa basal. En la dermis papilar y reticular superficial se observó un moderado infiltrado inflamatorio intersticial y perivascular, con extravasación de eritrocitos (**Figura 3**). Estos cambios histológicos fueron compatibles con efectos adversos relacionados con inmunidad,



Figura 2. Aspecto clínico del paciente con afección centrofacial constituida por eritema, escama y aspecto oleoso que simula sebopsoriasis.

por lo que se estableció el diagnóstico de dermatitis de interfaz compatible con efectos adversos a inmunoterapia grado 3 inducida por pembrolizumab.

El paciente recibió tratamiento contra psoriasis en placas moderada con emolientes, esteroides tópicos de alta potencia, urea al 40% en crema y calcitriol en crema 50 $\mu\text{g/g}$ dos veces al día

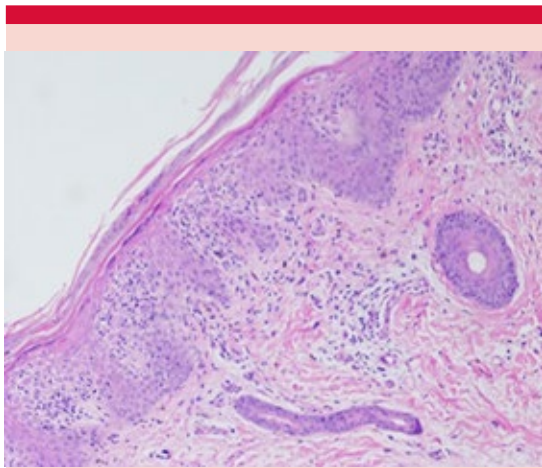


Figura 3. Imagen histológica que muestra espongiosis con exocitosis de linfocitos y focos de vacuolización de las células de la capa basal. Moderado infiltrado linfocitario inflamatorio perivascular superficial y profundo. H&E 100x.

durante un mes, con lo que mostró excelente respuesta al tratamiento (**Figura 4**). Sin embargo, a pesar del alivio clínico de las lesiones cutáneas, en abril de 2019 el paciente fue hospitalizado por neumonitis grado 3 complicada con neumonía nosocomial, neumotórax y empiema, por lo que falleció.

DISCUSIÓN

La piel es el órgano más grande del cuerpo y, por tanto, del sistema inmunitario, por lo que la mayor parte de las reacciones inmunitarias tienen expresión cutánea. Por ello, es de esperar que con la inmunoterapia como tratamiento contra el cáncer de órgano sólido se ha elevado la cantidad de efectos adversos dermatológicos. La administración de inhibidores del punto de control inmunitario va en aumento debido a su importante repercusión en la supervivencia en muchos tipos de cáncer en estadios avanzados y, con ello, también el conjunto de toxicidad inflamatoria conocido como efectos adversos relacionados con inmunidad.¹



Figura 4. Evolución clínica del paciente posterior a la administración del tratamiento tópico.

La incidencia de cualquier grado de efecto adverso relacionado con inmunidad es del 15 al 90% en ensayos de un solo agente. Del 0.5 al 13% de los pacientes con efectos adversos relacionados con inmunidad requieren suspensión de la inmunoterapia.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD1, fue aprobado en 2016 para su administración en combinación con pemetrexed y carboplatino como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado o metastásico.⁴ Este inhibidor del punto de control inmunitario actúa bloqueando el receptor PD-1 en las células tumorales.⁵ PD-1 es un receptor del punto de control inmunitario que se expresa en la superficie de distintas células inmunita-

rias, incluidas las células tumorales. Tiene dos ligandos, el PD-1 y el PDL1, su unión inicia una cascada de señalización de control negativa e inhibitoria de la respuesta linfocítica.⁴ El bloqueo de esta unión estimula la respuesta inmunitaria contra las células tumorales.⁶ La vía de señalización PD-1/PD-L1 juega un papel importante en el CPCNP porque demostró un nivel alto de expresión de PD-L1 con una puntuación de proporción tumoral (TPS) $\geq 50\%$ (HR 0.60; IC95%: 0.41 a 0.89; $p = 0,005$).⁷

Al ser un estimulador de la respuesta celular contra el tumor, es de esperar que las manifestaciones dermatológicas sean las más comunes entre los efectos adversos relacionados con inmunidad y, además, ocurren de manera más temprana. El mecanismo fisiopatológico que rige a los efectos adversos relacionados con inmunidad cutáneos no se ha establecido. De cualquier forma, están claramente relacionados con la activación de células T mediada por el bloqueo de PD-1 (o de PD-L1) y los receptores de CTLA4 (antígeno 4 de linfocito T citotóxico), lo que genera un proceso inflamatorio posterior a una reacción cruzada con piel sana.⁸

Los antagonistas de PD-1 están particularmente asociados con mayor riesgo de vitíligo, distiroidismo, hepatotoxicidad y neumonitis. Los efectos adversos dermatológicos se observan en el 30-40% de los pacientes y por lo general se manifiestan como un exantema máculo-papular, eritema, prurito, xerosis, alopecia o hipertricosis.³ La severidad de la dermatosis se clasifica en cuatro grados según el porcentaje de superficie corporal total afectada. El grado 1 afecta menos del 10% de la superficie corporal total, el grado 2 afecta al 10-30% de la superficie corporal total y el grado 3 a más del 30%. Este último grado de afección, como fue el caso comentado, requiere esteroides tópicos de alta potencia o, incluso, esteroides sistémicos a dosis de 1 mg/kg al día.

Si después de dos semanas de tratamiento el cuadro persiste o empeora se requiere tratamiento inmunosupresor.¹

CONCLUSIONES

Este caso resalta que existen múltiples patrones morfológicos clínicos e histopatológicos que pueden observarse como efectos adversos cutáneos de la administración de inhibidores de PD-1 y PD-L1 y demuestra la importancia de tomar una biopsia en pacientes con efectos adversos relacionados con inmunidad para lograr una mejor comprensión de este fenómeno.

REFERENCIAS

1. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors. *Am J Clin Dermatol* 2017; 41 (2): 125-128. doi: 10.1007/s40257-017-0336-3
2. Bulbul A. Vitiligo hypopigmentation associated with pembrolizumab in metastatic head and neck cancer. *Oxf Med Case Reports* 2019; 2019 (3): omz016. doi: 10.1093/omcr/omz016
3. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, et al. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol* 2017; 31 (8): 311. doi: 10.3389/fphar.2017.00311
4. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027): 1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
5. Collins LK, Chapman MS, Carter JB, Samie FH. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41 (2): 125-128. doi:10.1016/j.cuprproblcancer.2016.12.001
6. Scarfi F, Lacaba R, Patrizi A, Tartari F, et al. Follicular psoriasis induced by pembrolizumab in a patient with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Dermatol* 2019. doi: 10.1111/ijd.14457
7. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy*. 2018; 10 (2): 93-105. doi: 10.2217/imt-2017-0121
8. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28 (4): 254-63. doi: 10.1097/CCO.0000000000000290