

Exacerbación de psoriasis secundaria a la administración de nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado

Exacerbation of psoriasis secondary to the use of nivolumab in the treatment of advanced melanoma.

Juanita Arango-Abisaad,¹ Natali Naranjo-Bustamante,² Ángela María Londoño-García,³ Guillermo Jiménez-Calfat,⁴ Javier Mauricio Cuello-López⁵

Resumen

ANTECEDENTES: Los inhibidores del punto de control inmunitario son terapias dirigidas mediante las cuales ha sido posible repercutir de manera significativa en la supervivencia de pacientes con diferentes neoplasias, como el melanoma metastásico; sin embargo, estos medicamentos se asocian con eventos adversos, que en su mayor parte son inmunomediados, pudiendo afectar cualquier órgano, principalmente la piel. En general, la mayoría de los pacientes cursan con cuadros clínicos leves y de fácil manejo, pero de manera ocasional ocurren efectos adversos severos que llevan a la suspensión de la inmunoterapia.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 37 años de edad con melanoma estadio IIIC en tratamiento coadyuvante con nivolumab, con lo que tuvo efectos adversos inmunomediados, entre éstos la exacerbación de su psoriasis de base, lo que hizo necesaria la suspensión de la terapia.

CONCLUSIONES: Es importante conocer los efectos adversos de los medicamentos prescritos y prestar especial atención a los pacientes con antecedente de enfermedades inmunitarias, porque tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones.

PALABRAS CLAVE: Melanoma; psoriasis; inmunoterapia.

Abstract

BACKGROUND: Immune checkpoint inhibitors represent therapies through which it has been possible to significantly impact on the survival of patients with different malignancies such as metastatic melanoma. However, these drugs are associated with adverse events, which are mostly immune-related and can affect any organ, mainly the skin. Most patients present with mild reactions, but occasionally severe adverse events occur, leading to suspension of immunotherapy.

CLINICAL CASE: A 37-year-old female patient with stage IIIC melanoma under adjuvant treatment with nivolumab, who developed immune-mediated adverse reactions, including exacerbation of her underlying psoriasis, leading to definitive suspension of this therapy.

CONCLUSIONS: It is important to know the adverse effects of prescribed drugs and paying special attention to those patients with a history of immune diseases, since they are at greater risk of presenting these reactions.

KEYWORDS: Melanoma; Psoriasis; Immunotherapy.

¹ Médica residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Médica residente de Dermatología.

³ Médica especialista en Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁴ Médico especialista en Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, subespecialista en Oncología Dermatológica, Universidad Javeriana, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

⁵ Médico especialista en Oncología clínica, Universidad El Bosque, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Natali Naranjo Bustamante
natali.naranjobustamante@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arango-Abisaad, Naranjo-Bustamante N, Londoño-García AM, Jiménez-Calfat G, Cuello-López JM. Exacerbación de psoriasis secundaria a la administración de nivolumab en el tratamiento de melanoma avanzado. *Dermatol Rev Mex.* 2021; 65 (2): 222-228. <https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65i2.5595>

ANTECEDENTES

El desarrollo de nuevas terapias, como los inhibidores del punto de control inmunitario, representan un gran avance en el tratamiento del cáncer. En este grupo de medicamentos están los anticuerpos anti-proteína asociada con el linfocito T citotóxico (CTLA-4), los anti-proteína de muerte celular programada (PD-1) y los anti-ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1), que han logrado aumentar la supervivencia en pacientes con diferentes tipos de malignidad y se han aprobado para el tratamiento del melanoma, carcinoma escamocelular, cáncer renal o pulmonar de células no pequeñas, entre otros.¹ Aunque los CTLA-4 y PD1 juegan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y la prevención de las enfermedades autoinmunitarias,² también pueden servir como mecanismo de escape inmunológico en las células tumorales, como las que expresan PD-L1, llevando a que se inactiven los linfocitos T específicos tumorales y ejerciendo una función antiapoptótica.³ Por esta razón al bloquear estos puntos de control inmunitario, como la interacción entre las células tumorales que expresan los PDL1 y los linfocitos T que expresan PD1, se estimula una respuesta antitumoral, como ocurre con estos medicamentos.^{2,4,5} A pesar de que el equilibrio riesgo-beneficio favorece su prescripción, también se han encontrado varios efectos adversos ligados con éstos, en su mayor parte son inmunomediados, principalmente por la reactivación de los linfocitos T CD4+ y CD8+.^{6,7} Estos efectos pueden afectar múltiples órganos, la piel es el más frecuentemente afectado, sin importar el tipo de cáncer tratado. Sin embargo, la mayor parte de estas reacciones son leves o moderadas (grados 1 y 2) y de fácil tratamiento, siendo muy infrecuentes los casos de reacciones severas que requieren suspender la inmunoterapia.⁶ También puede haber efectos adversos endocrinológicos, del tubo gastrointestinal, hepáticos, cardiovasculares, pulmonares y del sistema nervioso central.⁸

El ipilimumab (un anti CTLA-4) y el nivolumab (un antiPD-1) se han prescrito como terapia coadyuvante en el melanoma estadios III y IV; sin embargo, se encontró que el nivolumab puede tener una tasa de supervivencia sin recaídas más prolongada a un año, en comparación con el ipilimumab, además de tener menos efectos adversos, en particular grados 3 y 4.⁹ También se han prescrito estos dos medicamentos como terapia combinada en el tratamiento del melanoma metastásico porque al parecer tienen actividad complementaria. Sin embargo, en estos casos se han descrito más efectos adversos que cuando se administran las terapias por separado.¹⁰

Comunicamos el caso de una paciente con diagnóstico de melanoma nodular del hallux del pie izquierdo, estadio IIIC, en quien se dio tratamiento quirúrgico y terapia coadyuvante con nivolumab, con efectos adversos inmunológicos que llevaron a suspender la terapia.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad, con antecedente personal de psoriasis desde los cinco años de edad, en control con tratamiento tópico. En marzo de 2018 se estableció el diagnóstico de melanoma nodular del hallux del pie izquierdo, ulcerado, con índice Breslow de 5.5 mm, estadio IIIC (T4bpN1aM0). Se realizó resección del tumor, con amputación de la falange distal y media del dedo afectado. En el ganglio centinela se encontró afectación de uno de los ganglios y posteriormente se descartó metástasis adicional al realizar el vaciamiento ganglionar. En agosto de 2018 se inició la terapia coadyuvante con nivolumab; sin embargo, dos meses posteriores a su inicio (al cuarto ciclo), la paciente tuvo hipotiroidismo y reactivación de la psoriasis en placas.

Al examen físico se observaron múltiples placas eritematosas, anulares y numulares con descamación perlada e induración, de 1 a 9 cm de diámetro, que afectaba el cuero cabelludo, el

tronco, la espalda y las extremidades (**Figura 1**). El índice PASI fue de 26 puntos.

Se dio tratamiento con corticosteroides tópicos; sin embargo, la extensión de las lesiones aumentó de manera progresiva, por lo que se prescribió metotrexato 10 mg a la semana. A los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, la paciente tuvo neumonitis grado 2, por lo que se suspendió el nivolumab; posterior a lo cual se observó alivio de la neumonitis y de la psoriasis (**Figura 2**). En julio de 2019 se encontró enfermedad metastásica en el ovario, con progresión pulmonar, peritoneal y en el muslo izquierdo, por lo que se inició tratamiento paliativo con quimioterapia.

DISCUSIÓN

En el tratamiento del paciente oncológico cada vez existen más terapias. Desde finales del siglo XIX William Coley describió la implementación de bacterias muertas intralesionales para el tratamiento y reducción del sarcoma, lo que abre las puertas al campo de la inmunoterapia en el

abordaje y control del crecimiento tumoral como una nueva opción terapéutica.¹¹

En este contexto aparecen los inhibidores del punto de control inmunitario, como los anti-CTLA4, anti-PD-1 y anti-PD-L1, éstos representan terapias dirigidas mediante las que ha sido posible repercutir de manera significativa en la supervivencia a largo plazo de pacientes con diferentes neoplasias en estadios avanzados.¹² El nivolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG4 que se une al PD-1 y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, potenciando la actividad de los linfocitos T, incluida su respuesta antitumoral. Está indicado para el tratamiento de múltiples neoplasias, como el melanoma irreseccable, considerado uno de los cánceres humanos más inmunogénicos, o como terapia coadyuvante en melanoma con afectación ganglionar o metastásico después de la resección completa. Hasta la fecha su prescripción ha sido segura, con eficacia en el manejo oncológico y, a su vez, con buena tolerancia por parte de los



Figura 1. Múltiples placas anulares eritematosas, descamativas e induradas de tamaño variable entre 1 y 9 cm en el tronco y las extremidades.



Figura 2. Alivio de las lesiones posterior a la suspensión del tratamiento con nivolumab.

pacientes; sin embargo, se describen eventos adversos secundarios, principalmente inmunomediados que pueden afectar cualquier órgano y manifestarse hasta en un 60% de los casos.⁶ La causa aún se desconoce claramente, pero en diferentes estudios se plantea la activación de líneas celulares, destacando los linfocitos T CD4 y CD8⁶ y la liberación de citocinas proinflamatorias como la base para la aparición de esos efectos. Entre los órganos que pueden afectarse con mayor frecuencia está la piel, hasta el 33% de los pacientes tendrán efectos no deseados.⁶ En la bibliografía encontramos un amplio número de hallazgos consistentes con la exacerbación de trastornos autoinmunitarios de base u ocasionalmente su aparición *de novo*; entre éstos se ha reportado la artritis reumatoide, la polimialgia reumática y el síndrome de Guillain-Barré.^{13,14} La administración de nivolumab se prefiere sobre el ipilimumab para el tratamiento en los pacientes con antecedentes reumatológicos o inmunológicos porque ocasiona menos eventos adversos inmunomediados y tiene mejor tolerancia.^{11,12} Cabe resaltar, teniendo en cuenta las manifestaciones de nuestra paciente, que se ha descrito

la neumonitis grave o enfermedad pulmonar intersticial con la monoterapia del nivolumab, por lo que es importante hacer seguimiento radiográfico y de los síntomas respiratorios en estos pacientes. Asimismo, se han observado endocrinopatías que pueden llegar a ser graves, entre las que se incluye el hipotiroidismo, lo que hace indispensable el seguimiento de la función tiroidea durante el tratamiento. Se ha planteado que las enfermedades tiroideas pueden afectar a pacientes que reciben tratamiento con antiPD-1 y que tienen anticuerpos tiroideos, ya sea de base o detectados posterior al inicio de la terapia, lo que sugiere también un papel en la actividad de la inmunidad humoral que estimule los anticuerpos tiroideos preexistentes.⁸

Entre las manifestaciones adversas cutáneas se ha descrito un espectro clínico muy amplio que va desde exantema maculopapular pruriginoso y generalizado (hasta en el 14% de los casos⁶) hasta la aparición de psoriasis, vitíligo (exclusivamente en pacientes con melanoma), penfigoide ampolloso, dermatomiositis, fotosensibilidad y reacciones liquenoides. En menor proporción

se describen también queratosis actínicas, queratosis seborreicas y carcinoma escamocelular.^{15,16} Entre las manifestaciones cutáneas que se consideran severas se incluye el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, que pueden sobrevenir incluso de forma tardía.

La psoriasis es un efecto adverso poco frecuente de la inmunoterapia; sin embargo, es uno de los eventos inmunológicos secundarios más reportadas en la bibliografía. Se cree que al bloquear el PD-1 mediante la administración de inhibidores del punto de control inmunitario, se estimula una sobreexpresión secundaria de citocinas proinflamatorias, mediadas por los linfocitos Th1 (IL-2, IL-12 e IFN- γ) y Th17 (IL-17 e IL-22), que son importantes en la patogénesis de la psoriasis y pueden llevar a reclutar más células inmunes, manteniendo la inflamación y proliferación de queratinocitos, lo que lleva a la reactivación de las lesiones cutáneas.^{13,17,18} La manifestación más frecuente es la psoriasis en placas, también se ha descrito psoriasis en gotas, pustulosa, inversa y sebopsoriasis. Incluso en algunos casos ha ocurrido exacerbación de la artritis psoriásica. Los pacientes suelen tener el antecedente personal o familiar de psoriasis, pero también se puede dar *de novo*.⁶ El tiempo de aparición de las lesiones es variable, al parecer ocurre de forma más temprana en quienes padecen exacerbaciones, con un promedio 50 a 51 días posterior al inicio de la terapia, en comparación con quienes la manifiestan *de novo*, donde se describe un tiempo de 77 a 90 días.^{13,14}

En general, la mayoría de los pacientes cursa con cuadros clínicos leves y de fácil tratamiento, que no alteran la eficacia ni apego a la inmunoterapia. Cabe resaltar que entre las indicaciones para la suspensión de estos medicamentos está padecer reacciones adversas graves, recurrentes o potencialmente mortales, lo que sólo ocurre en pocos casos.¹⁵

En el abordaje terapéutico del paciente con psoriasis, es importante siempre evitar el desencadenante y determinar la extensión clínica según el área corporal afectada, apoyados en herramientas de clinimetría como el índice PASI (índice de severidad del área en psoriasis); un índice PASI menor a 10 puntos puede responder fácilmente a terapias tópicas, pero el daño más extenso generalmente requiere medicamentos sistémicos,¹⁹ como en nuestra paciente, cuyas lesiones eran generalizadas, con un índice PASI de 26, que hizo necesario considerar otras opciones terapéuticas. Lamentablemente, ante el contexto clínico de melanoma metastásico, las posibilidades terapéuticas de una psoriasis extensa se restringen de forma considerable. La fototerapia UVB como primera línea de manejo está contraindicada ante el riesgo de carcinogénesis fotoinducida, al igual que la ciclosporina como inmunosupresor en el paciente oncológico y su asociación potencial con malignidad.^{19,20}

Otros medicamentos por considerar son el metotrexato y acitretina; sin embargo, su administración puede verse limitada en pacientes con alteraciones del perfil lipídico, hepatopatía o mujeres en edad fértil por su efecto teratogénico.^{19,21} Del mismo modo, hay estudios clínicos que respaldan la administración de apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 para el tratamiento de psoriasis vulgar extensa que alcanza alivio clínico de las lesiones en piel y tiene buen control a largo plazo, pero a la fecha no contamos con este medicamento en nuestro país.^{19,20}

Por último, la administración de medicamentos biológicos ha demostrado ser efectiva en el paciente con psoriasis extensa, resistente a otras terapias convencionales o con afectación articular, pero falta mayor evidencia en cuanto a seguridad para su prescripción en pacientes oncológicos.²¹ Además, se ha descrito que en los casos de psoriasis asociada con la inmunoterapia

pia, el tratamiento con anti-TNF no ha mostrado beneficio.⁶

Debido a la fisiopatología de este efecto adverso, anteriormente mencionada, podría ser prometedora el tratamiento con medicamentos anti-IL-17. Se reportó el caso de una paciente en tratamiento con pembrolizumab por un adenocarcinoma de pulmón escasamente diferenciado, quien tuvo exacerbación de su psoriasis de base, por lo que fue tratada con secukinumab (un anti-IL-17), con alivio importante de las lesiones en la piel, que permitió continuar la inmunoterapia.²² Sin embargo, su prescripción ha sido anecdótica y no hay estudios hasta la fecha que soporten su administración.

Es importante aclarar que no se cuenta con la evidencia suficiente que apoye la administración concomitante de nivolumab con terapias inmunosupresoras, por lo que debe valorarse de forma cuidadosa el potencial riesgo-beneficio, previo a iniciar alguna de estas terapias. También debe tenerse presente que más del 20% de los pacientes tienen recurrencia de los eventos adversos inmunomediados moderados a severos al momento de reiniciar la terapia, por lo que deben individualizarse los casos en que se considere administrar nuevamente el tratamiento inmunomodulador, teniendo en cuenta el tipo de evento adverso manifestado previamente por el paciente, así como su severidad y el objetivo del tratamiento.

CONCLUSIONES

Comunicamos el caso de una paciente de 37 años de edad, con antecedente de psoriasis vulgar controlada desde hacía varios años, quien cursó con exacerbación severa de su enfermedad durante el tratamiento neoadyuvante con nivolumab por un diagnóstico de melanoma avanzado estadio IIIC, logrando respuesta significativa con metotrexato y la suspensión de la inmunoterapia,

lo que fue necesario debido a la extensión de las lesiones y la presencia de neumonitis. Esta terapia no fue reiniciada y, debido a que 16 meses después del diagnóstico se encontraron metástasis extensas, se dio manejo con quimioterapia paliativa. Destacamos el papel de los inhibidores del punto de control inmunitario en el tratamiento del paciente con neoplasia avanzada de órgano sólido al aumentar su supervivencia; ahora bien, es fundamental conocer su mecanismo de acción y posibles eventos adversos inmunomediados para valorar el riesgo de los pacientes previo a su inicio y, en caso de padecerlos, poder establecer el diagnóstico oportuno y el tratamiento dirigido.²³

REFERENCIAS

1. Wilky BA. Immune checkpoint inhibitors: The linchpins of modern immunotherapy. *Immunological Rev* 2019; 290 (1): 6-23. doi. 10.1111/imr.12766.
2. Haanen JBAG, Robert C. Immune checkpoint Inhibitors. In: Michielin O, Coukos G, eds. *Progress in Tumor Research*. S. Karger AG; 2015; 42 :55-66. doi. 10.1159/000437178.
3. Azuma T, Yao S, Zhu G, Flies AS, et al. B7-H1 is a ubiquitous antiapoptotic receptor on cancer cells. *Blood* 2008; 111 (7): 3635-3643. doi. 10.1182/blood-2007-11-123141.
4. Blank C, Brown I, Peterson AC, Spiotto M, et al. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by t cell receptor (TCR) transgenic CD8⁺ T cells. *Cancer Res* 2004; 64 (3): 1140-1145. doi. 10.1158/0008-5472.CAN-03-3259.
5. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proceed Nat Acad Sci* 2002; 99 (19): 12293-12297. doi. 10.1073/pnas.192461099.
6. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: Skin toxicities and immunotherapy. *Am J Clin Dermat* 2018; 19 (3): 345-361. doi. 10.1007/s40257-017-0336-3.
7. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, et al. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Current Opinion Oncol* 2016; 28 (4): 254-263. doi. 10.1097/CCO.0000000000000290.
8. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. Longo DL, ed. *N Engl J Med* 2018; 378 (2): 158-168. doi. 10.1056/NEJMr1703481.
9. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III

- or IV melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377 (19): 1824-1835. doi. 10.1056/NEJMoa1709030.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 23-34. doi. 10.1056/NEJMoa1504030.
 11. Shoushtari AN, Wolchok J, Hellman M. Principles of cancer immunotherapy. In: Atkins M, Shah S, editors. *UpToDate* 2020.
 12. Om A, Cardon B, Cohen G. Psoriasisiform eruption on the face and extremities associated with nivolumab therapy. *JAAD Case Rep*. 2018; 4 (4): 373-375. doi. 10.1016/j.jocr.2017.11.014.
 13. 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 (2): 190-197. doi. 10.1159/000491572.
 14. Chujo S, Asahina A, Itoh Y, Kobayashi K, et al. New onset of psoriasis during nivolumab treatment for lung cancer. *J Dermatol* 2018; 45 (3): 55-56. doi. 10.1111/1346-8138.14167.
 15. Cortellini A, Parisi A, Fagnoli MC, Cannita K, et al. safe administration of ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in a patient with metastatic melanoma, psoriasis, and a previous Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Oncol Med* 2018; 8. doi. 10.1155/2018/2783917.
 16. Fattore D, Annunziata MC, Panariello L, Marasca C, et al. Successful treatment of psoriasis induced by immune checkpoint inhibitors with apremilast. *Eur J Cancer* 2019; 110: 107-109. doi. 10.1016/j.ejca.2019.01.010.
 17. Murata S, Kaneko S, Harada Y, Aoi N, et al. Case of de novo psoriasis possibly triggered by nivolumab. *J Dermatol* 2017; 44 (1): 99-100. doi. 10.1111/1346-8138.13450.
 18. Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer* 2017; 41 (6): 407-412. doi. 10.1016/j.currprobcancer.2017.10.003.
 19. Feldman SR. Treatment of psoriasis in adults. En: Dellavalle R, Callis-Duffin K, editors. *UpToDate* 2020. Recuperado el 24 de abril de 2020 desde uptodate.com.consultaremot.upb.edu.co/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=tratamiento%20de%20la%20psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&u_sage_type=default&display_rank=1#H33.
 20. Politi A, Angelos D, Mauri D, Zarkavelis G, et al. A case report of psoriasis flare following immunotherapy: Report of an important entity and literature review. *SAGE Open Med Case Rep* 2020; 8: 1-6. doi. 10.1177/2050313X19897707.
 21. Matsumura N, Ohtsuka M, Kikuchi N, Yamamoto T. Exacerbation of psoriasis during nivolumab therapy for metastatic melanoma. *Acta Derm Venereol* 2016; 96 (2): 259-60. doi. 10.2340/00015555-2212.
 22. Monsour EP, Pothen J, Balaraman R. A novel approach to the treatment of pembrolizumab-induced psoriasis exacerbation: A case report. *Cureus* 2019. doi. 10.7759/cureus.5824.
 23. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017; 28 (2): 368-376. doi. 10.1093/annonc/mdw443.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**. Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

