

# Psoriasis pustulosa anular: reporte de un caso y revisión de la literatura

*Annular pustular psoriasis: case report and review of the literature*

Melisa Giraldo<sup>1</sup>, Elsa Stella Mosquera<sup>2</sup>, Ángela Seidel<sup>3</sup>

1. Médica Dermatóloga, Hospital Departamental San Juan de Dios, Armenia, Quindío
2. Médica, residente de Dermatología, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
3. Médica Dermatóloga, Hospital Departamental San Juan de Dios, Armenia, Quindío

## RESUMEN

La psoriasis pustulosa anular es una patología poco frecuente, variante de la psoriasis pustulosa generalizada, donde la respuesta a los tratamientos es más variable y cuya fisiopatología involucra la mutación de los genes IL-36RN y CARD14. En la actualidad, son pocos los casos clínicos reportados en la literatura científica.

Reportamos una paciente de 50 años con las características clínicas de esta enfermedad y su abordaje terapéutico. Se presenta una revisión de la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis pustulosa, psoriasis pustulosa anular, gen IL36RN, DITRA, autoinflamatorio.

## SUMMARY

Pustular annular psoriasis is a rare pathology, a variant of generalized pustular psoriasis with an important implication in the mutation of the IL-36RN and CARD14 genes in the physiopathology. At present there are few clinical cases reported in the scientific literature.

We report a 50-year-old patient with the clinical characteristics of this disease, including the therapeutic approach. A review of the literature is presented.

**KEY WORDS:** Pustular psoriasis, annular pustular psoriasis, gene IL36RN, DITRA, autoinflammatory.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis pustulosa anular (PPA) es una entidad rara, variante de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) <sup>(1)</sup>, descrita por primera vez por Milian y Katchoura en 1933 como “psoriasis pustulosa benigna”, enfermedad caracterizada por lesiones de psoriasis que semejaban un eritema anular centrifugo <sup>(2,3)</sup>. Es poco frecuente y ocurre con o sin un historial de psoriasis <sup>(4)</sup>. Es la forma más común de psoriasis pustulosa en los niños <sup>(5)</sup>. En adultos se presenta entre la sexta y la séptima década de la vida y

### Correspondencia:

Melisa Giraldo Cano

### Email:

melisgiral@gmail.com

Recibido: 31/03/19

Aceptado: 30/06/19

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

### Financiación:

Ninguna.

es más frecuente en el sexo femenino<sup>(6)</sup>. Se diferencia de la PPG tipo Von Zumbusch y del impétigo herpetiforme por tener un curso clínico subagudo y limitado<sup>(5,6)</sup>. Al ser parte de las PPG, su etiología, que es multifactorial, se relaciona fuertemente con las mutaciones en el gen IL36RN, que codifica al receptor antagonista de interleucina 36 (IL-36Ra), una citocina antiinflamatoria de la familia de IL-1, la cual inhibe las vías de señales proinflamatorias mediante la unión de la IL-36 a su receptor<sup>(7)</sup>, además de la participación del gen CARD14 involucrado en la activación de estas citocinas.

En este artículo se describe un caso representativo de PPA y se revisa la literatura.

## REPORTE DE CASO

Paciente de sexo femenino, 50 años, con antecedentes patológicos de hipertensión en manejo con losartán en 100 mg/día y metoprolol 100 mg/día; peso, 89 kg; talla, 1,51 cm; e índice de masa corporal, 39. Cuadro clínico de 2 años de evolución caracterizado por lesiones, que aparecen en brotes recurrentes que le comprometen toda la superficie corporal, incluido el cuero cabelludo, excepto la cara y las zonas palmoplantares. Inician pequeñas placas eritematosas con pústulas que

terminan descamativas y rápidamente se van abriendo en forma anular (**figuras 1 a 4**). La paciente refiere empeoramiento con el calor y con el estrés emocional. En ocasiones, las lesiones eran superficiales exfoliativas anulares y sin pústulas, y, en otras, eran crisis eran francamente pustulosas y eritematosas, que resolvían dejando pigmentación circinada, PASI 35 y BSA 70 en la primera consulta.

Al momento de la primera consulta, la paciente se encontraba en estado eritrodérmico, por lo que fue hospitalizada. Se realizó biopsia (**figura 5**), que confirmó el diagnóstico, y se indicó ciclosporina con respuesta favorable; luego se cambió a metotrexato (MTX), con el que continuó controlada. Paraclínicos: velocidad de sedimentación globular, 23; hemoglobina, 13,2; plaquetas, 289 000; leucocitos, 14650; VIH negativo, AgSHB negativo, AgSHC negativo; colesterol, 205; triglicéridos, 101,8; creatinina, 0,92; BUN, 16,4; TGO, 16; y TGP, 18. Presentó un período de ausencia de controles y medicamentos, por lo cual las lesiones reaparecieron. Se reinició el tratamiento con MTX, pero por la falta de respuesta y la elevación de las transaminasas (TGO de 168,5 y TGP de 135,8) se decidió iniciar terapia biológica con secukinumab, hasta ahora con adecuada evolución de sus lesiones.



**Figura 1.** Placas anulares circinadas generalizadas, con tendencia a la descamación en collarite interno y que van dejando pigmentación postinflamatoria.



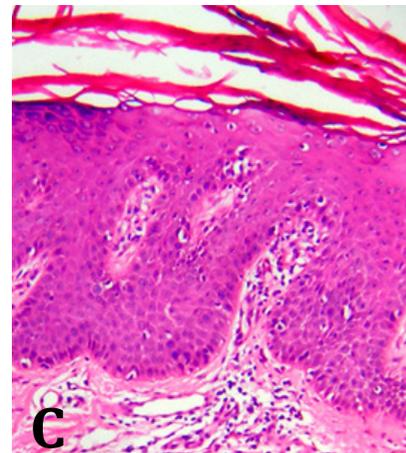
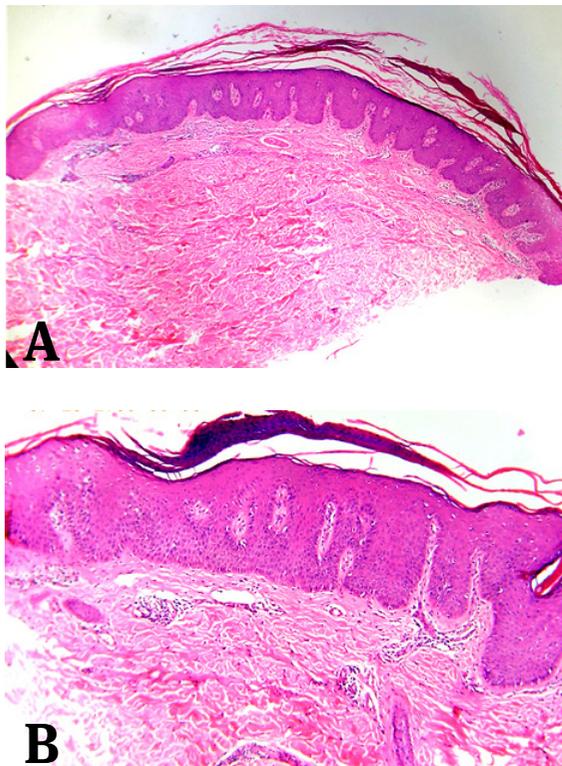
**Figura 2.** Inicio de la crisis con pústulas sobre placas eritematosas, que crecen periféricamente en forma de anillos.



**Figura 3.** Evolución de las lesiones.



**Figura 4.** Momentos menos activos de la enfermedad, que es una entidad caracterizada por oleadas recurrentes de crisis.



**Figura 5.** Histológicamente: **A)** Hematoxilina-eosina 4X. **B)** HE 10X. **C)** HE 40X. Hiperplasia psoriasiforme clásica, con pérdida de la granular y una capa córnea paraqueratósica dispuesta en montaña, que es la manifestación un poco tardía de donde hubo una pústula. En el acercamiento se observa exocitosis de leucocitos, que forma un microabsceso.

## DISCUSIÓN

Las formas pustulosas de psoriasis son poco frecuentes y pueden verse asociadas o no a otros tipos de psoriasis. Para su mejor caracterización, el texto de Bologna las divide en tres tipos: psoriasis pustulosa palmoplantar (PPPP), la más frecuente; acrodermatitis continua de Hallopeau (ACH) y psoriasis pustulosa generalizada (PPG), que, a su vez, se subdivide en 4 subtipos diferentes: psoriasis pustulosa tipo Von Zumbusch (PPGZ), psoriasis pustulosa anular (PPA), psoriasis pustulosa exantemática y psoriasis pustulosa “de patrón localizado”<sup>(8)</sup>.

La PPA es una variante de la PPG, entidad infrecuente de esta enfermedad, que puede manifestarse en forma de brote en pacientes con psoriasis vulgar o como forma única de presentación<sup>(9)</sup>. Se presenta como una erupción subaguda recurrente caracterizada por el desarrollo de placas eritematosas anulares o figuradas, con pústulas periféricas y escamas; las lesiones se localizan en las extremidades, los glúteos y el abdomen. La cara, las manos y los pies suelen respetarse<sup>(10)</sup>. Las placas se expanden de manera centrífuga en el transcurso de horas a días y, en la mayoría de los casos, los pacientes no tienen antecedentes personales ni familiares de psoriasis. También puede haber dolor o fiebre<sup>(5)</sup>.

## ETIOLOGÍA

Como en el resto de las psoriasis, la etiopatogenia de las psoriasis pustulosas es multifactorial, con un trasfondo genético que predispone a respuestas inflamatorias específicas frente a una noxa externa, que, hasta el momento, es desconocido. Las diferentes formas de psoriasis pustulosa han sido recientemente relacionadas con mutaciones en diversos genes, como IL36N, CARD14 o AP1S3<sup>(5, 10)</sup>. Son las llamadas *psoriasis monogénicas* y, habitualmente, debutan a edades tempranas de la vida presentando cuadros graves con afectación sistémica refractaria a los tratamientos habituales. Si debuta en la edad adulta, como en nuestro caso, los desencadenantes más habituales son el embarazo (recibe el nombre de *impétigo herpetiforme*), la suspensión brusca de corticoides, la hipocalcemia, el estrés o algún proceso infeccioso intercurrente<sup>(10)</sup>. En el caso del “patrón localizado”, suele deberse a un factor irritante de los productos aplicados sobre las placas de psoriasis preexistentes<sup>(4)</sup>.

## Mutación del gen IL36RN

El gen IL36RN codifica para una citocina conocida como *antagonista del receptor* de IL-36 (IL-36Ra). La IL-36Ra es una interleucina antiinflamatoria, que pertenece a la familia IL-1. La familia IL-1 es un grupo de citocinas inflamatorias, compuestas por 11 miembros (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ , IL-36Ra, IL-37 e IL-1F10) y 9 receptores (8). La IL-36Ra compete e inhibe a IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ , que son citocinas proinflamatorias que actúan mediante la señalización de la vía de las MAP cinasas y el factor nuclear kappa B (FN- $\kappa$ B), promoviendo la expresión de IL-8, particularmente, en los queratinocitos<sup>(9)</sup>. De esta manera, la IL-36Ra mutada tiene menos capacidad de inhibir la señalización de IL-36R, por lo que su presencia permite un predominio de la expresión proinflamatoria sin contrarregulación. A partir de estos hallazgos, los autores proponen que la entidad reciba el nombre de *DITRA* (deficiencia del antagonista del receptor de IL-36)<sup>(8)</sup>.

## Mutación del gen CARD14

El gen CARD14 codifica al miembro 14 de la familia del dominio reclutador de caspasas. El dominio reclutador de caspasas (CARD) está involucrado, principalmente, en la apoptosis y en la activación de citocinas proinflamatorias. El CARD incluye a las proteínas NOD1, NOD2, RIG-I, MDA5 y CARD9. Algunas de estas proteínas están relacionadas con enfermedades inflamatorias crónicas de la piel; por ejemplo, las mutaciones de NOD2 causan el síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano, y el MDA5 es un autoantígeno de la dermatomiositis amiopática, a menudo acompañada de enfermedad pulmonar intersticial aguda<sup>(10)</sup>.

El CARD14 se expresa en la piel y es un conocido activador de la vía de señalización FN- $\kappa$ B, que está predominantemente localizada en los queratinocitos. Cuando la actividad de CARD14 se encuentra regulada por las variantes de mutaciones, la vía de señalización FN- $\kappa$ B se activa fácilmente induciendo citocinas como IL-36, IL-8 y CCL20, que, a su vez, reclutan células inflamatorias que desarrollan la enfermedad<sup>(11, 12)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PPA es básicamente clínico. Es más sencillo en pacientes con psoriasis de base o antecedentes familiares directos, pero puede ser más complicado cuando se presenta como manifestación

inicial. Debemos descartar las diferentes causas de pustulosis subcórnea que pueden dar clínica anular, como son la pustulosis exantemática aguda generalizada, algunos pénfigos (IgA, herpetiforme y foliáceo subcórneo) y la enfermedad de Sneddon-Wilkinson, básicamente <sup>(4)</sup>. Para ello, es clave una buena anamnesis, un cultivo de las lesiones y unos paraclínicos generales; también se debe realizar una biopsia para estudio anatomopatológico y para inmunofluorescencia directa <sup>(5)</sup>.

La imagen histológica incluye mínima o leve acantosis, espongirosis en parches, pústulas subcórneas con paraqueratosis (equivalente a las pústulas de Kogoj de mayor tamaño) e infiltrados inflamatorios mononucleares perivasculares superficiales.

## CURSO CLÍNICO

El curso clínico suele ser inestable y prolongado sin tratamiento, con períodos de inactividad y recurrencia de la enfermedad a lo largo de los años. Se pueden producir erupciones con la reexposición a un factor precipitante o por razones desconocidas. Los pacientes generalmente requieren terapia continua para evitar el resurgimiento de las erupciones. Las complicaciones de la PPG aguda, principalmente en las formas tipo Von Zumbusch, pueden ser potencialmente mortales e incluyen sepsis, anomalías graves renales, hepáticas (colangitis neutrofílica) o respiratorias (neumonitis neutrofílica y síndrome de dificultad respiratoria aguda) y la muerte <sup>(5)</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las formas pustulosas de la psoriasis es aún controversial y no existe consenso, esto debido, en parte, a la rareza de la enfermedad y a la falta de directrices aceptadas universalmente. En cuanto a las orientaciones aceptadas actualmente como primera línea de tratamiento, se recomienda el acitretín, la ciclosporina o el metotrexato. En formas más extensas y con poca respuesta a los anteriores se han usado biológicos <sup>(13)</sup>, como en el presente caso, en que la paciente se encuentra en manejo con secukinumab, con buena evolución de su patología.

## REFERENCIAS

- Jin H, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, et al. Clinical features and course of generalized pustular psoriasis in Korea. *J Dermatol.* 2015;42(7):674-8. doi:10.1111/1346-8138.12863.
- Albert A, Hein R, Ring J, Jakob T. Erythema-anulare-centrifugum-artige psoriasis cum pustulatione. *Hautarzt.* 2007;58(9):769-73. doi:10.1007/s00105-007-1316-y.
- Liao PB, Rubinson R, Howard R, Sanchez G, Frieden IJ. Annular pustular psoriasis-most common form of pustular psoriasis in children: report of three cases and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):19-25. doi:10.1046/j.1525-1470.2002.00026.x.
- Vocks E, Worret WI, Ring J. Erythema annulare centrifugum-type psoriasis: A particular variant of acute-eruptive psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2003;17(4):446-8. doi:10.1046/j.1468-3083.2003.00715.x.
- Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin.* 2013;31(3):405-25. doi:10.1016/j.det.2013.04.001.
- Kato K, Hanafusa T, Igawa K, Tatsumi M, Takahashi Y, Yamanaka T, et al. A rare case of annular pustular psoriasis associated with pemphigus foliaceus. *Ann Dermatol.* 2014;26(2):260-1. doi:10.5021/ad.2014.26.2.260.
- Kalb RE. Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate.* 2019;(11). Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pustular-psoriasis-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis>.
- Fernandez R, Daniel LCC. Psoriasis pustulosa generalizada. *Rev Chil Dermatol.* 2014;30(01):36-45.
- Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatta V, 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):432-37. doi:10.1016/j.ajhg.2011.07.022.
- Rodríguez DP. Psoriasis pustulosa. *Univ Nac del Rosario.* 2016. doi:10.1177/003591573502801212
- Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci.* 2014;74(3):187-192. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.02.006.
- Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis.* 2018;102(5S):18-20.
- Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl).* 2016;16:131-44. doi:10.2147/PTT.S98954.