

Psoriasis en placas secundaria al uso de inhibidores de las tirosina-cinasas: a propósito de un caso y revisión narrativa de la literatura

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez¹; Alejandra Gómez-Ospina²; Gloria Andrea Vargas-Suaza³

RESUMEN

Los inhibidores de las tirosina-cinasas, usados como primera línea para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)-cromosoma Filadelfia positivo, han sido asociados con el desarrollo de efectos adversos cutáneos, en los cuales se han descrito lesiones compatibles con psoriasis. Se expone el caso de un hombre de 55 años con antecedente de LMC-cromosoma Filadelfia positivo, sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis, que desarrolla psoriasis en placas dos años después de iniciar el manejo con este grupo de medicamentos (imatinib y dasatinib). Se realiza una revisión narrativa de la literatura acerca de la psoriasis desencadenada por inhibidores de las tirosina-cinasas y se describen brevemente otros efectos adversos cutáneos ocasionados por estos medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Dasatinib; Imatinib; Leucemia mieloide crónica; Nilotinib; Psoriasis.

1. Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9904-4422>
2. Médica general, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2696-2414>
3. Médica dermatóloga. Docente, Servicio de Dermatología, Universidad de Antioquia. Dermatóloga, Clínica León XVIII, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-3771>

Correspondencia: Yusmay Katherine Berbeo Velásquez; **email:** yusmayk@hotmail.com

Recibido: 10/04/21; **aceptado:** 28/02/22

Cómo citar: doi

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

PLAQUE PSORIASIS SECONDARY TO THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS, A CASE REPORT AND NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

SUMMARY

Tyrosine kinase inhibitors, used as the first line for treating chronic myeloid leukemia (CML)-Philadelphia chromosome positive, have been associated with the development of cutaneous adverse effects, where lesions compatible with psoriasis have been described. We present the case of a 55-year-old man with a history of CML-Philadelphia chromosome positive, with no personal or family history of psoriasis. However, he developed plaque psoriasis 2 years after starting treatment with this group of medications (imatinib and dasatinib). A narrative review of the literature on psoriasis triggered by tyrosine kinase inhibitors was conducted, and other cutaneous adverse effects probably caused by these drugs are described.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia; Dasatinib; Imatinib; Nilotinib; Psoriasis.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel, de origen multifactorial, común y con implicaciones sistémicas ⁽¹⁾, que afecta aproximadamente al 2 % de la población mundial, con una prevalencia estimada del 1 % en Suramérica ^(2, 3). En nuestro país, la psoriasis se encuentra entre las 10 primeras causas de consulta dermatológica y alcanza una frecuencia del 6,5 % ^(4, 5). Tiene una presentación clínica heterogénea y en cuanto a sus formas clínicas, la variante más frecuente es la psoriasis vulgar, que da cuenta de aproximadamente el 85 %-90 % de todos los pacientes con la enfermedad ⁽⁶⁾.

Es claro que la psoriasis es una enfermedad de etiología multifacética que puede ser desencadenada o exacerbada por diversos factores externos, como una infección, un traumatismo físico, el estrés emocional o por medicamentos. Entre los medicamentos que se asocian con psoriasis se encuentran los bloqueantes β , el litio, la cloroquina, los interferones, el imiquimod, la terbinafina, los anticuerpos monoclonales, los esteroides sistémicos y las moléculas pequeñas usados en inmunología y oncología, entre ellos los inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) de primera (imatinib) y segunda generación (dasatinib, nilotinib), los cuales son actualmente la primera línea para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC)-cromosoma Filadelfia positivo ⁽⁷⁾, y que al parecer tienen un efecto supresor sobre la función de las células T reguladoras ⁽⁸⁾.

En este artículo se presentará el caso de un paciente con LMC sin antecedente personal ni familiar de psoriasis, que desarrolla psoriasis en placas durante el uso de imatinib y dasatinib. Se revisará la literatura acerca de los efectos adversos dermatológicos asociados con el uso de estos medicamentos, con especial énfasis en la psoriasis.

CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años, natural de Quibdó, Chocó, residente en Medellín, que trabaja en oficios varios, con antecedente de leucemia mieloide crónica-cromosoma Filadelfia positivo (diagnosticada en noviembre de 2012), quien recibió manejo inicial con imatinib en 400 mg/día durante tres años. Dada la poca respuesta clínica, se realizó cambio terapéutico a dasatinib en 100 mg/día desde septiembre de 2014. Refiere que dos años después del diagnóstico de leucemia inicia con lesiones descamativas en la piel, que en los últimos cuatro meses habían empeorado.

En la exploración física se encontró un paciente con fototipo V, según la escala de Fitzpatrick. Se observaron múltiples y grandes placas, con tamaños entre 5 y 20 cm de diámetro, eritematodescamativas, con escama gruesa plateada, adherida, con bordes claramente definidos, localizadas predominantemente en áreas de extensión, con compromiso de la cara y el cuero cabelludo, que respetaban palmas y plantas y comprometían el 45 % de la superficie corporal total (**Figuras 1A**



Figura 1. **A).** Placa con escama plateada adherente en el cuero cabelludo y conducto auditivo externo. **B).** Múltiples placas eritematosas con descamación plateada ubicadas en el tronco y las extremidades superiores. **C).** Compromiso ungular: mancha en aceite y *pits*.

Tabla 1. Resultados de paraclínicos

Paraclínicos	Resultados
Hemoleucograma	Leucocitos, 8220 mm ³ ; neutrófilos, 3350 mm ³ ; linfocitos, 3180 mm ³ ; monocitos, 1000 mm ³ ; eosinófilos, 360 mm ³ ; basófilos, 360 mm ³ ; hemoglobina, 14 g/dL; hematocrito, 41 %; VCM, 90,7; FI PHC, 33,1 pg; morfología leucocitaria y eritrocitaria normal; plaquetas, 333-000 mm ³ .
Lactato-deshidrogenasa sérica	203,9 U/L
Creatinina sérica	0,91 mg/dL
BCL/ABL1	36,05 %
Panel infeccioso	VDRL: no reactivo; antígeno de superficie de hepatitis B: negativo; anticuerpos contra el antígeno superficie de hepatitis B protectores; anticuerpos contra hepatitis C: negativo.
Pruebas hepáticas	AST, 33,7 U/L; ALT, 23,5 U/L; BT, 0,32 mg/dL

FI: femtolitros; g/dL: gramos por decilitro; HCM: hemoglobina corpuscular media; mg/dL: miligramos por decilitro; mm³: milímetros cúbicos; pg: picogramos; U/L: unidades por litro; VCM: volumen corpuscular medio.

y **1B**). En las uñas se observaron hemorragias en astilla, hoyuelos y manchas en gota de aceite (**Figura 1C**). Se calculó un PASI de 22,9, que corresponde a un compro-

miso severo de la enfermedad. En la **Tabla 1** se relacionan los resultados de los paraclínicos realizados.

Al paciente se le realizaron biopsias de piel de flanco y muslo izquierdos con resultados similares, por lo que se describieron en conjunto: estrato córneo hiperqueratósico compacto con pestañas de paraqueratosis y neutrófilos; estrato de Malpighi con acantosis regular y atrofia suprapapilar. En la dermis papilar hay vasos dilatados y extravasación de eritrocitos, además de escaso infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio perivascular. No hay malignidad en la muestra evaluada. Todos estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de psoriasis. Posterior a esto, el paciente fue valorado por hematología, que consideró buen control de su patología hematológica, por lo que no hizo cambios en el tratamiento. Debido a la extensión de las lesiones, dermatología decidió iniciar la terapia sistémica con acitretín en 20 mg, por vía oral, cada 24 horas; ante la estabilidad clínica, el paciente es dado de alta, y a los seis meses de tratamiento se logra un control clínico adecuado, con compromiso para ese momento del 5 % de la superficie corporal total (SCT) (Figura 2).

PSORIASIS DESENCADENADA POR MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden agravar las lesiones preexistentes de psoriasis, inducir la aparición de lesiones

de novo en pacientes con antecedentes personales o familiares de psoriasis o incluso inducir la aparición de lesiones en un paciente sin antecedentes de psoriasis. Entre los diferentes medicamentos se incluyen los bloqueantes β , el litio, la terbinafina, los anticuerpos monoclonales, entre otros. Paradójicamente, medicamentos utilizados para tratar la psoriasis, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT), también están dentro de la lista de inductores de psoriasis, con reportes de presentaciones clínicas variables, y hasta un 29,6 % tienen más de una morfología ⁽⁹⁾.

Los mecanismos por los cuales se desencadena la psoriasis secundaria a medicamentos pueden ser directos o indirectos (como el fenómeno Koebner por hipersensibilidad, alergia, irritación o fototoxicidad) y están relacionados con el desencadenamiento de cascadas inflamatorias y activación de células dendríticas plasmacitoides. La clínica de este tipo de lesiones inducidas por medicamentos es diversa: lesiones en placas, psoriasis palmoplantar, compromiso ungular, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica. La gravedad también es variable y la presentación generalmente es indistinguible de la psoriasis clásica, aunque en el estudio histopatológico podría observarse ausencia de capilares dérmicos tortuosos con adelgazamiento dérmico suprapapilar, infiltrado eosinofílico en dermis y patrón liquenoide ^(10, 11).



Figura 2. Fotos tomadas seis meses después del tratamiento.

PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: PRESENTACIÓN CLÍNICA

Desde su introducción, los inhibidores de las tirosinasas (ITC) se han relacionado con diferentes efectos adversos cutáneos, siendo la psoriasis uno de ellos, aunque no de los más frecuentes. Las publicaciones de psoriasis asociada al uso de ITC van desde casos de exacerbaciones en pacientes con lesiones preexistentes, con o sin cambio en la morfología⁽¹²⁾, desarrollo de psoriasis en pacientes sin antecedente (*de novo*)⁽¹³⁾, y aún más interesante, casos de remisión o mejoría de psoriasis con el uso de estos medicamentos^(14, 15).

En la **Tabla 2** se recogen los casos publicados que relacionan la psoriasis y el uso de ITC. Basados en los datos de estos casos publicados, se encontró un predominio masculino (10 hombres;3 mujeres), presentándose la mayoría de los casos cerca de la quinta década de vida. Más de la mitad de los casos correspondió a psoriasis *de novo*. En cuanto a los casos de exacerbación de psoriasis, es relevante resaltar el cambio de morfología descrito en algunos de ellos, como psoriasis *guttata* (o en gotas), pustulosa y unguar en pacientes que previamente solo tenían psoriasis en placas.

Se describen diferentes localizaciones, donde predominan el tronco y las extremidades, así como diferentes tipos de psoriasis: en placas, eritodérmica, *guttata*, pustulosa y unguar, de las cuales la psoriasis en placas es la variante más reportada, similar a lo que sucede en la psoriasis inducida por medicamentos como los antifactores de necrosis tumoral (anti-FNT)⁽¹⁶⁾. La gravedad del compromiso también fue variable, pero, en términos generales, la mayoría de los casos correspondieron a formas leves y moderadas. Diez de los 13 casos publicados han ocurrido en pacientes con LMC, que es el escenario en el que más se administran ITC. La mayoría de los reportes ocurrieron con la terapia con imatinib mesilato en dosis estándar. Los tiempos de latencia entre el inicio del fármaco y el desarrollo, exacerbación o mejoría de la psoriasis son variables, aunque en promedio esta reacción ocurrió en los primeros tres meses; sin embargo, aquellos que presentaron psoriasis *de novo* tuvieron tiempos de latencia mayores. Este tiempo de latencia es mucho más corto que el que se reporta en las reacciones paradójicas psoriasisiformes con el uso de anti-FNT- α ^(17, 18).

PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Hoy sabemos que el sistema inmunitario innato y adaptativo y su compleja interacción con otras células como fibroblastos, mastocitos, queratinocitos y células endoteliales son actores relevantes para las manifestaciones de la enfermedad^(19, 20), pero poco se sabe acerca de la fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC.

Algunas publicaciones han propuesto la supresión de la función de las células T reguladoras mediada por ITC como desencadenante de la psoriasis; sin embargo, los ITC también tienen influencia sobre las células T efectoras^(8, 21), lo que podría explicar la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes, junto con el componente genético individual, y que se ve reflejada en el caso de reportes de psoriasis que remiten con el uso de imatinib⁽¹⁴⁾, hallazgos que podrían depender del desequilibrio celular que predomine^(22, 23).

Otro trabajo ha estudiado la toxicidad cutánea mediada por imatinib, donde el eje interleucina 31 (IL-31)/IL-33 ha sido involucrado. La IL-33, que actúa como una alarma epitelial y que es liberada como resultado de una lesión del queratinocito, es reconocida por los receptores de mastocitos y su activación lleva a la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, el FNT- α y los leucotrienos, moléculas que subsecuentemente pueden llevar a cambios inflamatorios y vasculares⁽²⁴⁾.

Sebastián y colaboradores reportaron alteraciones de la arquitectura de la membrana basal por la pérdida de laminina y colágeno IV en un caso de reacción ampollosa por imatinib⁽²⁵⁾. Se ha informado que las manifestaciones cutáneas secundarias al uso de ITC son dependientes de la dosis, lo que plantea una relación con el efecto farmacológico y no una reacción de hipersensibilidad^(26, 27). En la **Figura 3** se representa lo conocido hasta el momento sobre la fisiopatología de la psoriasis por ITC.

Tabla 2. Relación de casos de psoriasis e inhibidores de las tirosina-cinasas en pacientes con leucemia mieloide crónica

ITC y publicación	Edad en años	Sexo	Enfermedad basal	Variante clínica	Tipo de reacción	Tiempo de la presentación en meses	¿Suspensión del ITC?	Otras intervenciones
Imatinib en 400 mg Miyagawa <i>et al.</i> 2002 ⁽¹⁵⁾	64	M	Tumor gastrointestinal estromal	<i>Guttata</i> y eritrodérmica	Mejoría	0,5	N/A	Etretinato en 10 mg y calcipotriol tópico
Imatinib en 400 mg Woo <i>et al.</i> 2007 ⁽¹²⁾	63	M	LMC	Placas y pustulosa	Exacerbación con cambio morfológico	1	Sí	Mejoría de la fototerapia. Se inició dasatinib, sin reacciones.
Imatinib en 400 mg Cheng <i>et al.</i> 2009 ⁽³⁵⁾	62	F	Tumor gastrointestinal estromal	Placas	Exacerbación sin cambio morfológico	1	Temporal	Mejoría con la suspensión. Se hace reintroducción del imatinib asociada metotrexato y esteroide tópico, logrando control.
Imatinib en 400 mg Dickens <i>et al.</i> 2009 ⁽³⁶⁾	55	M	LMC	Placas, <i>guttata</i> y ungular	Exacerbación con cambio morfológico	2	No	Mejoría con esteroides y análogos de la vitamina D tópicos.
Nilotinib en 600 mg Nagai <i>et al.</i> 2013 ⁽²³⁾	44	M	LMC	Placas	<i>De novo</i>	2	No	Mejoría con calcipotriol y esteroide tópico.
Imatinib en 400 mg Atalay <i>et al.</i> 2013 ⁽³²⁾	21	F	LMC	Placas	<i>De novo</i>	5	Sí	Mejoría con la fototerapia. Se inició nilotinib, sin reacciones.

Nilotinib en 600 mg Kaur <i>et al.</i> 2015 (34)	30	M	LMC	Placas	<i>De novo</i>	3	No	Mejoría con metotrexato y esteroide tópico.
Imatinib en 400 mg Ho <i>et al.</i> 2016 (33)	52	M	Melanoma metastásico	Placas, palmoplantar y ungular	Exacerbación con cambio morfológico	2	No	Mejoría con reducción a imatinib en 200 mg y esteroide más calcipotriol tópico.
Imatinib en 200 mg Figueiredo <i>et al.</i> 2016 (13)	28	M	LMC	Placas	<i>De novo</i>	4	Sí	Mejoría con calcipotriol y esteroides tópicos.
Nilotinib en 400 mg Dasatinib en 50 mg Francis <i>et al.</i> 2017 (30)	39	M	LMC	Placas	<i>De novo</i>	21	Sí	Mejoría inicial con esteroides tópicos más emolientes. Exacerbación con dasatinib, que mejoró con la suspensión.
Imatinib en 400 mg Shi <i>et al.</i> 2018 (37)	32	F	LMC	Placas	<i>De novo</i>	1	No	Mejoría con esteroides tópicos.
Imatinib en 400 mg Jain <i>et al.</i> 2019 (34)	35	M	LMC	Placas	Mejoría	1	N/A	Hubo remisión completa a los 3 meses, que se mantuvo a los 5 meses de seguimiento.
Imatinib en 400 mg Dasatinib en 100 mg Nuestro caso	55	M	LMC	Placas	<i>De novo</i>	24	No	Mejoría con acitretín y esteroide tópico.

F: femenino; LMC: leucemia mieloide crónica; M: masculino.

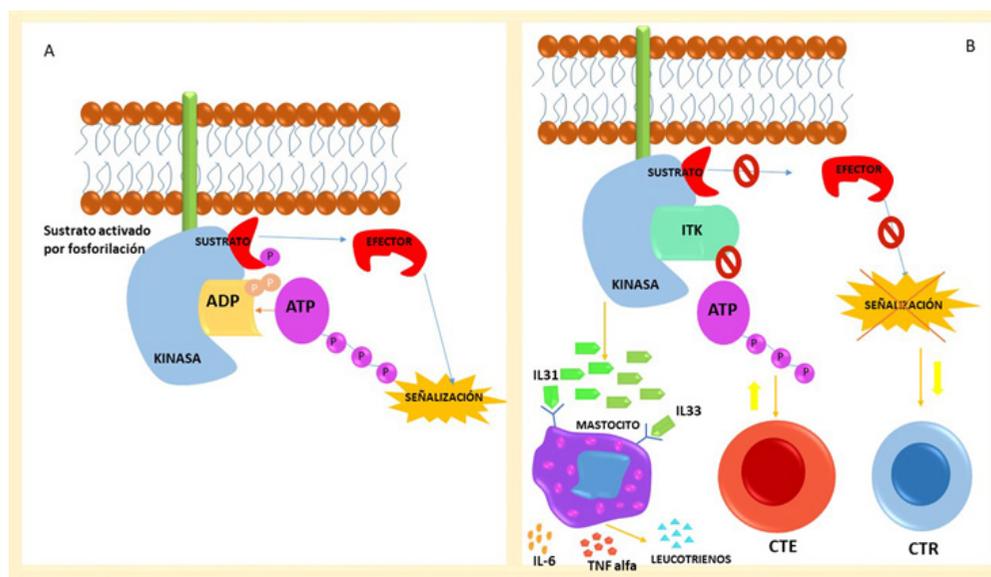


Figura 2. Fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC. **A).** Proceso normal de señalización celular sin intervención de los ITC. **B).** Bloqueo de la señalización celular por los ITC, que lleva a una supresión en la función de las células T reguladoras (CTR) y alteración en la regulación y función efectora de las células T efectoras (CTE). La liberación de las alarminas epiteliales IL-31 e IL-33 son reconocidas por los mastocitos y provocan la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, el FNT- α y los leucotrienos. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; ITC: inhibidores de las tirosina-cinasas; IL-31: interleucina 31; IL-33: interleucina 33.

PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINA-CINASAS: TRATAMIENTO

El índice de severidad del área de psoriasis (PASI) es la escala más utilizada para medir objetivamente la gravedad de la psoriasis y se usa de referencia en ensayos clínicos para determinar la eficacia de los diferentes tratamientos^(28, 29). Las preferencias del paciente también tienen lugar en el momento de elegir el tratamiento. Se ha determinado que la vía de administración, la probabilidad de beneficio de la terapia y la ubicación del tratamiento son los atributos que más pesan en la decisión del paciente, aunque en general estas preferencias suelen cambiar con el tiempo y son heterogéneas⁽³⁰⁾.

En los casos reportados en la literatura sobre psoriasis inducida por ITC, hay que resaltar que la discontinua-

ción del medicamento no siempre fue necesaria para lograr el control de la psoriasis y esto es importante, pues los ITC son un tratamiento fundamental en estos escenarios clínicos. Los esteroides y análogos de la vitamina D, y en el caso de la psoriasis moderada a grave, el empleo de la fototerapia y agentes sistémicos convencionales como el metotrexato y el acitretín han mostrado ser eficaces. Francis y colaboradores informaron el primer caso de psoriasis inducida por dasatinib, que requirió suspensión del medicamento⁽³¹⁾. En lo revisado en la literatura no encontramos ningún caso que haya requerido el empleo de terapia biológica para el control de la enfermedad.

Nuestro caso sería el segundo publicado en la literatura que relaciona el desarrollo de psoriasis con el uso de dasatinib, con la diferencia de que respondió exitosamente al tratamiento con retinoides sistémicos sin la necesidad de discontinuación del ITC.

PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel puede ser útil principalmente para descartar otras entidades clínicas. En los casos donde se dispone de confirmación histológica, predomina la presencia de hiperqueratosis epidérmica y acantosis con paraqueratosis e infiltración linfocítica perivascular en la dermis ^(15, 23). La presencia de abscesos de leucocitos en el estrato córneo, la pérdida de la capa granular en áreas de paraqueratosis y los abscesos leucocitarios en la epidermis también fueron reportados con relativa frecuencia ⁽³¹⁻³⁴⁾. En cuanto a otros hallazgos histopatológicos reportados con menor frecuencia, se encuentra la espongirosis en la parte inferior de la epidermis, los capilares dilatados en la dermis y la extravasación de eritrocitos ⁽³⁵⁾, características que también estuvieron presentes en nuestro caso. Estos datos no difieren de los hallazgos histológicos descritos en la psoriasis clásica.X

OTROS EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS DE LOS INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS

Además de inducir la psoriasis, los ITC se han relacionado con frecuentes y variados efectos adversos dermatológicos, por lo que no es difícil encontrar en la literatura reseñas al respecto. Esta variabilidad de efectos adversos refleja la diversidad de los mecanismos de acción de estos medicamentos, y algunos de estos efectos adversos cutáneos pueden ser usados como marcadores de respuesta terapéutica ⁽³⁸⁾. Los eventos adversos dermatológicos más frecuentes son: brote maculopapular eritematoso, que se reporta hasta en el 66,7 % de los casos, alrededor de dos meses después de iniciado el tratamiento ⁽³⁹⁾, que puede progresar a eritrodermia; edema cutáneo, particularmente palpebral, que es visto cerca de seis semanas después de la terapia ⁽⁴⁰⁾; cambios pigmentarios y prurito ⁽⁴¹⁾.

En algunos estudios también se ha observado cierta relación directamente proporcional entre la dosis del medicamento y el desarrollo de lesiones ⁽⁴²⁾, y, en

apariencia, aquellas que aparecen de manera más temprana son también las más graves. En un estudio realizado en una población india, el género femenino mostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de hiperpigmentación y edema periorbitario ⁽⁴³⁾.

La alta prevalencia de estas lesiones solo con el inicio del tratamiento y la relación con las dosis ^(41, 42, 44), además del relativo bajo peso molecular del imatinib (medicamento del cual se han descrito la mayoría de los efectos adversos), sugieren que estos son más consecuencia de un efecto farmacológico que una cuestión de hipersensibilidad; sin embargo, esta última no debería ser del todo excluida, pues también las reacciones inician o persisten a pesar de la disminución de la dosis, y además se manifiestan con infiltración eosinofílica en biopsias. Aun así, los hallazgos histopatológicos no difieren de acuerdo con las dosis y la gravedad de la reacción en el caso del imatinib, según se demuestra en el trabajo realizado por Lee y colaboradores, donde se encontró principalmente espongirosis y edema de la dermis papilar, con predominio de infiltrado linfocitario sobre el eosinofílico ⁽²⁶⁾.

Revisando la literatura pueden encontrarse varias hipótesis sobre la fisiopatología. Se cree, por ejemplo, que el receptor PDGF ⁽⁴⁵⁾, blanco del imatinib, podría estar implicado en el desarrollo de dichos efectos adversos, pues al parecer el imatinib inhibe el transporte transcápicular de este receptor, lo que lleva a aumentar la presión del líquido intersticial dérmico, con producción de eritema y descamación. El 80 % de los pacientes del estudio prospectivo citado presentó edema que podría explicarse también por el mecanismo anterior.

Con respecto a los cambios pigmentarios, la mayoría de los estudios describen las lesiones hipopigmentadas como lesiones similares al vitíligo; sin embargo, en el estudio realizado por Llamas-Velasco y colaboradores, se observó que las características inmunohistoquímicas halladas difieren del verdadero vitíligo; la hipótesis entonces sobre la causa de estas máculas es que el imatinib puede inhibir directamente la melanogénesis a través de la vía C-KIT o de una manera indirecta al inducir una disminución del factor de células madre. Se ha observado también que en pacientes diagnosticados con vitíligo, el imatinib puede inducir tanto la progresión de la enfermedad como la repigmentación (del cabello, uñas, encías y paladar) ⁽⁴⁵⁾.

Cabe resaltar que la gran mayoría de los casos de

Tabla 3. Características histopatológicas de los efectos adversos dermatológicos asociados al uso de ITC

Estudio	Características del estudio/población	Características histopatológicas
Valeyrie <i>et al.</i> 2003 ⁽⁴²⁾	Estudio prospectivo 54 pacientes, manejo con imatinib	Erupciones eritematosas: paraqueratosis, espongiosis y necrosis de queratinocitos, edema de dermis papilar e infiltrado linfocitario.
Drucker <i>et al.</i> 2012 ⁽⁴¹⁾	Metaanálisis Pacientes en manejo con nilotinib y dasatinib	Nilotinib: compatibles con una erupción por fármacos y compromiso folicular. Dasatinib: dermatitis perivascular con eosinófilos.
Llamas-Velasco <i>et al.</i> 2014 ⁽⁵⁰⁾	Estudio retrospectivo 24 biopsias de piel: 13 de piel hipopigmentada, 11 de piel aparentemente normal; pacientes en manejo con imatinib.	Disminución estadísticamente significativa de melanocitos. Fibrosis perifolicular: tanto en piel hipopigmentada como en piel de apariencia normal (en menos cantidad en no hipopigmentadas).
Lee <i>et al.</i> 2016 ⁽²⁶⁾	Estudio retrospectivo 46 pacientes en manejo con imatinib	Espongiosis (78 %) y edema dérmico papilar (83 %). El infiltrado linfocitario predominó sobre los eosinófilos.

eventos adversos dermatológicos secundarios a ITC son específicamente en manejos con imatinib (31 %-44 % de los pacientes presentaron reacciones cutáneas); sin embargo, también se han reportado casos con dasatinib (como nuestro paciente), en los cuales se sospecha que este fármaco promueve o modula la proliferación y función de las células T o NK clonales que probablemente proliferan por medio de la inhibición de la tirosina-kinasa, así como de varios subtipos de cinasas de la familia Src, Fyn o Lck. Esto explicaría los infiltrados citotóxicos T hallados en su estudio⁽⁴¹⁾. También se ha sugerido un blanco folicular en los ITC de segunda generación debido al mayor reporte de queratosis *pilaris* y alopecia secundaria al uso de dasatinib y nilotinib⁽⁴⁶⁾. Es importante mencionar que no se descartan los factores predisponentes propios de cada paciente, ya que los resultados en este último estudio mencionado arrojaron uniformidad en el patrón histológico, pero una gran heterogeneidad en las manifestaciones cutáneas.

Se han descrito también reacciones como queratosis *pilaris* o similares, reacciones liquenoides^(47, 48), liquen mucoso erosivo⁽⁴⁹⁾, lipoma de células fusiformes, folliculitis en penacho, paniculitis granulomatosa⁽⁵⁰⁾, pseudoporfiria, xerosis cutánea, alopecia, urticaria, eritema multiforme, vasculitis, úlcera cutánea, fibrosis, pustulosis exantemática, dermatosis neutrofilica, paniculitis y síndrome de Stevens-Johnson⁽⁵¹⁾. En la **Tabla 3** se recopilan algunas características histopatológicas reportadas de los efectos adversos cutáneos en pacientes en manejo con ITC.

DISCUSIÓN

Con el principal desafío de erradicar la LMC, los ITC han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad en las últimas dos décadas. Este grupo de agentes quimioterapéuticos actúa como regulador de la transducción de señales y selectivamente inhibe proteínas

como BCR-ABL y los receptores C-KIT y del factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre otros, los cuales pertenecen a la familia tirosina-cinasa, lo cual lleva a la pérdida de regulación de funciones celulares clave tales como la proliferación y la diferenciación⁽⁷⁾. Los ITC tienen un rango de actividad que no solo involucra su acción frente a las células tumorales, sino que también actúan sobre otros factores de crecimiento en la piel y sus apéndices, lo que se ha visto reflejado en sus diferentes efectos adversos, donde las reacciones cutáneas son las más comunes⁽³⁸⁾.

Dependiendo de la serie publicada, la frecuencia de reacciones cutáneas secundarias al uso de imatinib oscila entre el 7 % y el 88,9 %, con una gran heterogeneidad de manifestaciones y severidad dependiente de la dosis administrada. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran: edema cutáneo, brotes maculopapulares eritematosos, cambios pigmentarios y brotes papuloescamosos; en estos últimos se han reportado brotes psoriasiformes y exacerbación de psoriasis.

Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes pueden verse durante el tratamiento con imatinib: dermatosis neutrofilicas, pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción tipo micosis fungoide⁽³⁸⁾. Por otro lado, la terapia con dasatinib y nilotinib también puede dar lugar a diferentes efectos adversos cutáneos; sin embargo, es más frecuente el desarrollo de lesiones menos específicas, tales como exantemas maculopapulares, alopecia, prurito, estomatitis/mucositis, entre otras⁽⁴⁸⁾.

Específicamente, la psoriasis como efecto adverso del uso de ITC ha sido informada de manera aislada en reportes de caso en los últimos años, principalmente en relación con el uso de imatinib⁽³²⁾; no obstante, el uso de ITC de segunda generación como el dasatinib y nilotinib también se ha asociado con el desarrollo de psoriasis^(23, 34). En esta revisión encontramos que la mayoría de los casos de psoriasis inducida por ITC se relaciona con el uso de imatinib en una dosis de 400 mg y

Puntos clave

- Los inhibidores de tirosina cinasa (ITC), hoy en día primera línea de tratamiento para LMC cromosoma Filadelfia positivo, han sido asociados con el desarrollo de diversos efectos adversos cutáneos, siendo la psoriasis uno de ellos.
 - La heterogeneidad de las manifestaciones y la severidad dependen de la dosis empleada. En términos generales, la presentación clínica no difiere de la psoriasis no asociada a medicamentos, siendo la psoriasis en placas la variedad más reportada.
 - La relación entre psoriasis e ITC va desde exacerbaciones de enfermedad preexistente, aparición de la enfermedad de novo, e incluso casos de remisión o mejoría.
 - Poco se conoce sobre la fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC; se conoce que estos medicamentos pueden alterar la señalización tanto de células T efectoras como reguladoras, lo que altera la homeostasis inmunológica, y a su vez explica las manifestaciones clínicas tan variables según el polo hacia el cual se incline más la interacción.
 - Para el tratamiento, la severidad (PASI) y las preferencias de cada paciente son la base de la elección; los esteroides, análogos de la calcineurina tópicos, retinoides sistémicos y en presentaciones más graves la fototerapia sumado a agentes sistémicos convencionales, han mostrado ser suficientemente eficaces, siendo rara la necesidad de discontinuar el medicamento para lograr el control de la psoriasis.
-

corresponde a psoriasis en placas, *de novo*, principalmente en hombres de edad media y con un período de latencia alrededor de los tres meses.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica, en la cual los linfocitos T_{h1} y T_{h17} junto con sus citoquinas desempeñan un papel patogénico importante. Las células T reguladoras cumplen la función de modular estos linfocitos T_{h1} y T_{h17} , que se ve reducida en la psoriasis. El correcto equilibrio entre la función reguladora y efectora de los linfocitos T es primordial para mantener la homeostasis inmunológica y prevenir respuestas autoinmunitarias. Los ITC son medicamentos que pueden alterar la señalización tanto en células T efectoras como reguladoras^(8, 22); el polo hacia donde se incline más este desequilibrio daría lugar a una respuesta clínica diferente. Es así como además de los reportes de psoriasis inducida por ITC, también se han informado casos de psoriasis que mejoran luego del uso de estos agentes^(14, 15).

La heterogeneidad de las manifestaciones cutáneas de los ITC resalta el efecto inmunomodulador que tienen sobre los linfocitos T; sin embargo, aún se requieren más estudios con el objetivo de determinar qué factores influyen en el desarrollo de estas respuestas clínicas controversiales, que podrían además involucrar factores específicos de cada paciente con LMC.

Los pacientes con psoriasis inducida o exacerbada por el uso de ITC han tenido mejoría con el empleo de terapias tales como retinoides sistémicos, fototerapia, metotrexato, reducción de la dosis del agente quimioterapéutico y, en raras ocasiones, la necesidad de suspensión del medicamento⁽³⁴⁾.

CONCLUSIONES

El reconocimiento y tratamiento oportuno de las manifestaciones cutáneas relacionadas con el uso de inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) es parte fundamental del manejo de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), lo cual impacta no solo en la calidad de vida, sino que además mejora la adherencia al tratamiento, que en la mayoría de los casos es a largo plazo. Aunado a esto, el amplio espectro de manifestaciones cutáneas asociada a estos agentes pone de manifiesto su amplia actividad biológica y papel inmunomodulador, que en el caso de la psoriasis abre una puerta hacia la investigación de aspectos por comprender en la fisiopatología de esta y otras entidades autoinmunitarias.

AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Dermatopatología de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

1. Vargas GA, Ramírez C, Gómez F, Peña MN, Vasco C, Medina LJ, et al. Características clínicas y respuesta a la fototerapia de los pacientes con psoriasis. 2018;26(2):106-15. <https://doi.org/10.29176/2590843X.46>
2. Daudén E, Pujol RM, Sánchez-carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):807-14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.03.005>
3. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>
4. González C, Castro LA, Cruz GD, Arenas CM, Beltrán A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2009;17(1):11-7.
5. Sanclemente G, Mahecha M, Guzmán C. Enfermedades de la piel más frecuentes dermatológicas del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y del Hospital Infantil, Medellín, Colombia 1999. *Acta Med Colomb.* 2001;26(5):240-5.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>. PMID: 19641206
7. Carella AM, Saglio G, Mahon XF, Mauro MJ. Present results and future perspectives in optimizing chronic myeloid leukemia therapy. *Haematologica.* 2018;103(6):928-30. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.182022>
8. Wei X, He L, Wang X, Lin M, Dai J. Effects of dasatinib on CD8+ T, Th1, and Treg cells in patients with chronic myeloid leukemia. *J Int Med Res.* 2020;48(2):30006051987732. <https://doi.org/10.1177/0300060519877321>
9. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor-inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334-41. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>

10. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94. <http://doi.org/10.2147/PTT.S126727>
11. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: Identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):963. <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1019>
12. Woo SM, Huh CH, Park KC, Youn SW. Exacerbation of psoriasis in a chronic myelogenous leukemia patient treated with imatinib. *J Dermatol*. 2007;34(10):724-6. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00369.x>
13. Figueiredo Brandao BJ, Arjona Aguilera C, Jiménez Gallo D, Linares Barrios M. Psoriasis inducida por imatinib. *Piel*. 2017;32(3):136-8. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2016.06.010>
14. Jain A. Imatinib Induced Complete Remission of Psoriasis in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(1):198-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01162-1>
15. Miyagawa S, Fujimoto H, Ko S, Hirota S, Kitamura Y. Improvement of psoriasis during imatinib therapy in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):406-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.497217.x>
16. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(8):752-61. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.05.007>
17. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):223-31. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.2.223>
18. Montolio Chiva L, Martínez Ferrer À, Mateu Puchades A, Campos Fernández C, Narváez García J, Alegre Sancho JJ. Psoriasis inducida por terapia biológica. *Reumatol Clin*. 2021;17(8):437-9. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.12.005>
19. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2015;23(1):61-8.
20. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
21. Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Price DA, Douek DC, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood*. 2005;105(6):2473-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2527>
22. Thachil J. T-regulatory cell response in psoriasis and changes with imatinib therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e1022. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03696.x>
23. Nagai T, Karakawa M, Komine M, Muroi K, Ohtsuki M, Ozawa K. Development of psoriasis in a patient with chronic myelogenous leukaemia during nilotinib treatment. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):270-2. <https://doi.org/10.1111/ejh.12153>
24. Musolino C, Allegra A, Mannucci C, Russo S, Alonci A, Maisano V, et al. Imatinib Mesilat ile li kili Deri Toksisitesinde nterlökün-31/33 Aksımın Olası Rolü. *Turkish J Hematol*. 2015;32(2):168-71. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2014.0021>
25. Mühl S, Ehrchen J, Metzke D. Blistering and Skin Fragility Due to Imatinib Therapy: Loss of Laminin and Collagen IV as a Possible Cause of Cutaneous Basement Membrane Instability. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(5):371-4. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001063>
26. Lee WJ, Lee JH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):e268-74. <https://doi.org/10.1111/ijd.13111>
27. Ugurel S, Hildenbrand R, Dippel E, Hochhaus A, Schadendorf D. Dose-dependent severe cutaneous reactions to imatinib. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1157-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600893>
28. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x>
29. Castro Ayarza JR, Franco MD, González CF, Londoño MA. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Actualización 2022. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; 2022. En publicación.
30. Florek AG, Wang CJ, Armstrong AW. Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:271-319. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-018-1808-x>
31. Thekkudan SF, Nityanand S. Development of Psoriasis Vulgaris in a Chronic Myeloid Leukemia Patient on Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Leuk*. 2017;5(2)1-2. <https://doi.org/10.4172/2329-6917.1000229>

32. Atalay F, Kilkiliç E, Ada S. Imatinib-induced psoriasis. *Turkish J Hematol.* 2013;30(2):216-8. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2012.0147>
33. Shim JH, Oh SH, Jun JY, Kim JH, Park HY, Park JH, et al. Exacerbation of psoriasis after imatinib mesylate treatment. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):409-11. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.3.409>
34. Kaur S, Kaur Arora A, Sekhon J, Sood N. Nilotinib-induced psoriasis in a patient of chronic myeloid leukemia responding to methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(2):214-6. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.152311>
35. Cheng H, Geist DE, Piperdi M, Virk R, Piperdi B. Management of imatinib-related exacerbation of psoriasis in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Australas J Dermatol.* 2009;50(1):41-3. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2008.00495.x>
36. Dickens E, Lewis F, Bienz N. Imatinib: A designer drug, another cutaneous complication. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):603-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03250.x>
37. Shi CR, Nambudiri VE. Imatinib-induced psoriasisiform eruption in a patient with chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2018;93(3):467-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.24894>
38. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: A review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(12):1471-80. <https://doi.org/10.1111/jdv.12172>
39. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):655-62. <http://doi.org/10.1016/j.ad.2013.01.009>
40. Dervis E, Ayer M, Belli AA, Barut SG. Cutaneous adverse reactions of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: A six-year follow up. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):133-7. <http://doi.org/10.1684/ejd.2015.2684>
41. Drucker AM, Wu S, Busam KJ, Berman E, Amitay-Laish I, Lacouture ME. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: Meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol.* 2013;90(2):142-50. <http://doi.org/10.1111/ejh.12052>
42. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):201-6. <http://doi.org/10.1067/mjd.2003.44>
43. Vinay K, Yanamandra U, Dogra S, Handa S, Suri V, Kumari S, et al. Long-term mucocutaneous adverse effects of imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients. *Int J Dermatol.* 2018;57(3):332-8. <http://doi.org/10.1111/ijd.13852>
44. Khokar A, Malik U, Butt G, Naumeri F. Cutaneous manifestations in chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Int J Dermatol.* 2019;58(9):1098-101. <http://doi.org/10.1111/ijd.14562>
45. Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: A histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol.* 2014;41(5):417-26. <http://doi.org/10.1111/cup.12298>
46. Delgado L, Giraudier S, Ortonne N, Zehou O, Cordonnier C, Hulin A, et al. Adverse cutaneous reactions to the new second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in chronic myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):839-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.025>
47. Gonçalves Basso F, Cominato Boer C, Pizzigatti Corrêa ME, Torrezan M, Cintra ML, De Magalhães MHCG, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer.* 2009;17(4):465-8. <http://doi.org/10.1007/s00520-008-0536-8>
48. Tarantini F, Anelli L, Ingravallo G, Attolico I, Zagara A, Rossi AR, et al. Skin lesions in chronic myeloid leukemia patients during dasatinib treatment. *Cancer Manag Res.* 2019;11:7991-6. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S217872>
49. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: A case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73-6. <http://doi.org/10.2340/00015555-0758>
50. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, García-Diez A, Requena L, Daudén E, Steegmann JL. Cutaneous side effects in a cohort of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: General description and further characterization, correlation with photoexposure and study of hypopigmentation as treatment's prognostic factor. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14428. <http://doi.org/10.1111/dth.14428>
51. Breccia M, Carmosino I, Russo E, Morano SG, Latagliata R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib. *Eur J Haematol.* 2005;74(2):121-3. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00351.x>