

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i3.10522>

Psoriasis inversa inducida por rituximab en un paciente con neuromielitis óptica

Rituximab-induced inverse psoriasis in a patient with neuromyelitis optica.

Gil Pérez Vázquez,¹ Génesis Eglitza García Rodríguez,¹ Julia Stephanie Rojas Caballero,¹ Viridiana Montes Hernández,³ Valeria Lyzzete Díaz Molina²

Resumen

ANTECEDENTES: La psoriasis es un trastorno cutáneo autoinflamatorio crónico y recurrente, mediado por interacciones entre factores genéticos y ambientales; representa el 11% en adultos. Existen fármacos que pueden inducirla o exacerbarla; sin embargo, las asociaciones entre fármacos específicos y la psoriasis-like no se han estudiado sistemáticamente.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 54 años, con diagnóstico de neuromielitis óptica, en tratamiento con rituximab. Después de ocho ciclos del fármaco manifestó una dermatosis simétrica localizada en los pliegues anterocubitales, caracterizada por placas eritematoescamosas ovales, con escama blanquecina bien adherida a la superficie y de bordes bien definidos. Con la biopsia de piel y los hallazgos clínicos se estableció el diagnóstico de psoriasis inversa-like inducida por rituximab.

CONCLUSIONES: La psoriasis *de novo* relacionada con la exposición a determinados inmunosupresores es relativamente frecuente. La aparición de psoriasis con la administración de rituximab debe considerarse un efecto adverso excepcional. Los efectos inmunomoduladores capaces de inducir esta respuesta siguen sin estar claros a pesar de varias hipótesis relacionadas, principalmente, con la reducción de linfocitos B.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; rituximab; inmunosupresores.

Abstract

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic and relapsing autoimmune skin disorder mediated by interactions between genetic and environmental factors. It represents 11% in adults. There are drugs that can induce or exacerbate it; however, the associations between specific drugs and the development of psoriasis have not been systematically studied.

CLINICAL CASE: A 54-year-old female patient with diagnosis of neuromyelitis optica who, after multiple lines of treatment, decided to start therapy with rituximab. After 8 cycles of the drug, she presented symmetric dermatosis located in the antero-ulnar folds, characterized by semi-oval scaly erythematous plaques, with a whitish scale well adhered to the surface and with well-defined edges. With the skin biopsy and the clinical findings, the diagnosis was rituximab-induced inverse psoriasis.

CONCLUSIONS: De novo psoriasis related to exposure to certain immunosuppressants is relatively common. However, the incidence after the use of rituximab should be considered an exceptional adverse effect. The immunomodulatory effects capable of inducing this response remain unclear despite several theories related mainly to B-lymphocyte depletion.

KEYWORDS: Psoriasis; Rituximab; Immunosuppressants.

¹ Residente de dermatología.

² Médico adscrito.

Departamento de Dermatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México.

³ Residente de medicina interna, Departamento de Medicina Interna, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla, Puebla, México.

<https://orcid.org/0000-0002-6862-9767>

Recibido: junio 2023

Aceptado: octubre 2023

Correspondencia

Gil Pérez Vázquez
gilpv18@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Pérez-Vázquez G, García-Rodríguez GE, Rojas-Caballero JS, Montes-Hernández V, Díaz-Molina VL. Psoriasis inversa inducida por rituximab en un paciente con neuromielitis óptica. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (3): 403-407.

ANTECEDENTES

La psoriasis es un trastorno cutáneo inflamatorio, crónico y recurrente, mediado por interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales, asociada con comorbilidades: artropatía psoriásica, enfermedades psicológicas, cardiovascular y hepáticas.¹

Afecta a hombres y a mujeres, con un inicio más temprano en mujeres y en sujetos con antecedente familiar de psoriasis. La edad de inicio muestra una distribución bimodal con picos a los 30-39 años y 60-69 años en hombres y 10 años antes en mujeres.²

Alrededor de 60 millones de personas tienen psoriasis en todo el mundo, con una prevalencia estimada que alcanza hasta el 11% en adultos y el 1.3% en niños.³ Es más común en áreas de altos ingresos y en poblaciones de mayor edad.²

La psoriasis se distingue por la proliferación y diferenciación anormales de los queratinocitos y la infiltración de células inflamatorias, incluidas las células T, los mastocitos, los neutrófilos y los macrófagos. Aunque la patogenia de la psoriasis no se comprende por completo, ahora se considera que la disfunción de la inmunidad innata y adaptativa, especialmente el eje patogénico IL-23/IL-17, juega un papel decisivo en la aparición de la psoriasis.¹

Existen fármacos que pueden inducirla o exacerbarla. Sin embargo, las asociaciones entre fármacos específicos y la aparición de la psoriasis no se han estudiado sistemáticamente. Los medicamentos que están fuertemente implicados en la psoriasis incluyen: bloqueadores beta, litio, medicamentos antipalúdicos sintéticos, entre otros. Se han informado asociaciones más recientes con terapias dirigidas prescritas en hematología, oncología y reumatología, como rituximab.³

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 humano-murino que se dirige al antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B. Inicialmente fue aprobado para el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B, pero recientemente fue aprobado para el tratamiento de pacientes afectados por artritis reumatoide tras el fracaso de un inhibidor anti-TNF- α .^{4,5}

El rituximab también se ha prescrito para tratar el lupus eritematoso sistémico, la vasculitis asociada con ANCA, la vasculitis de vasos pequeños, la dermatomiositis y las dermatosis ampollasas, como el pénfigo paraneoplásico y vulgar. A pesar de un buen perfil de eficacia general y un perfil de toxicidad aceptable, el rituximab puede inducir varios eventos adversos; los cutáneos tienen una prevalencia del 5%.⁶ En algunos casos se reportaron dermatosis inmunomediadas, como lesiones psoriasiformes o, incluso, artritis psoriásica.^{7,8,9}

Este artículo comunica un caso de psoriasis inversa inducida por rituximab en una paciente con neuromielitis óptica. En la bibliografía mundial están reportados 14 casos de psoriasis inducida por rituximab, pero ninguno asociado con psoriasis inversa-like.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años con diagnóstico de neuromielitis óptica de 10 años de evolución. Tras múltiples líneas de tratamiento, hacía cinco años recibió rituximab (anti-CD20) a dosis de 1 g cada 6 meses. Después de 8 ciclos del fármaco la paciente mostró alivio de la enfermedad neurológica sin recaídas. Tras la aparición de lesiones cutáneas se remitió al servicio de dermatología. Al examen físico dermatológico se encontró una dermatosis simétrica localizada en los pliegues antero cubitales, caracterizada por cuatro placas eritematoescamosas, semiovaes, de aproximadamente 1 x 3 cm, con escama blanquecina

bien adherida a la superficie y de bordes bien definidos. **Figura 1**

El reporte del estudio de la biopsia de piel de una placa fue: corte histológico de piel con estrato córneo con hiperparaqueratosis confluyente, acúmulos de neutrófilos, agranulosis y acantosis regular, áreas de ligera espongiosis. De forma focal se observó adelgazamiento de los platos suprapapilares, con capilares dilatados y tortuosos en la dermis papilar y un infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. **Figuras 2 y 3**

Como antecedente de importancia la paciente refirió periodos de exacerbación que coincidían con la aplicación de rituximab; sin embargo, se decidió no suspenderlo por la mejoría que tenía la paciente.

Con los datos clínicos e histopatológicos se estableció el diagnóstico de psoriasis inversa-like inducida por fármacos y se indicó tratamiento



Figura 1. Lesiones de la paciente en ambos pliegues antecubitales.

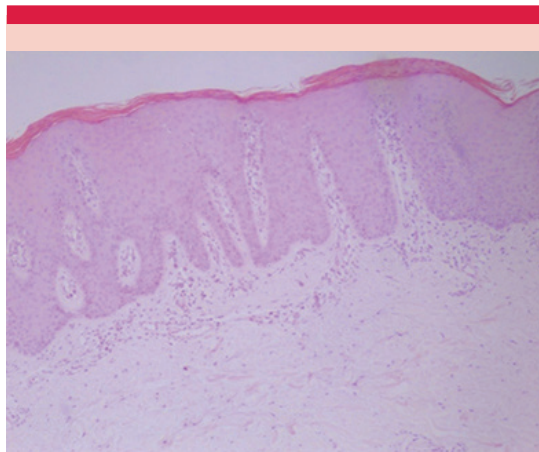


Figura 2. Corte histológico de piel en el que se reporta dermatitis psoriasiforme. HE, 40X.

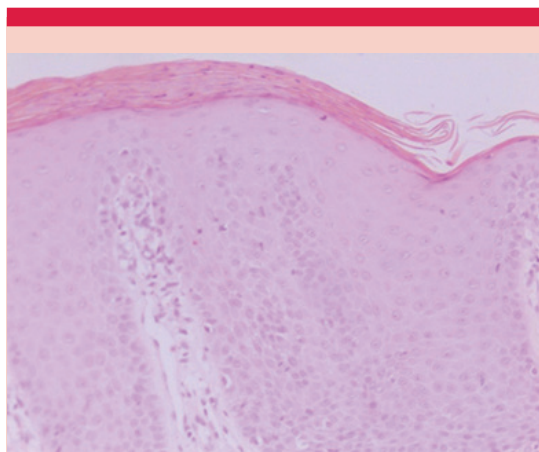


Figura 3. Acercamiento de corte histológico de piel en el que destacan eosinófilos.

con inhibidores tópicos de la calcineurina por la extensión de las lesiones con seguimiento periódico sin suspensión de rituximab.

DISCUSIÓN

La paciente del caso estaba en estado de inmunosupresión por el tratamiento dirigido con

anticuerpos contra moléculas CD20 y antecedentes de neuromielitis óptica con posterior aparición de placas tipo psoriasis. En la bibliografía existen múltiples estudios que reportan esta asociación, principalmente, en casos de pacientes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal y linfomas; sin embargo, no existen fenotipos de psoriasis específicos y claros provocados por los diferentes fármacos.³

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de diferenciación de linfocitos B CD20 que se ha prescrito con éxito en enfermedades hematológicas, oncológicas y reumatológicas, como la artritis reumatoide.^{4,5} A pesar de tratarse de un fármaco con buen perfil de seguridad, el rituximab puede inducir varios eventos adversos, aunque en la mayor parte de las enfermedades tratadas la incidencia de efectos adversos es menor del 10%.⁶ Gran parte de los efectos adversos comunicados durante la infusión de rituximab son reacciones de hipersensibilidad que muestran una severidad clínica moderada y que se tratan con medicación estándar.

Se han informado efectos adversos cutáneos con prevalencia del 5%,⁶ como erupciones cutáneas y eritema ocasionales, con toxicidad mucocutánea grave, como el síndrome de Stevens-Johnson.⁷ En algunos casos se reportaron dermatosis inmunomediadas, como artritis psoriásica o lesiones psoriasiformes, como en la paciente del caso.^{8,9,10}

El mecanismo por el que el rituximab puede inducir psoriasis no se comprende completamente. Dass y sus colegas plantearon la hipótesis de que la aparición de la psoriasis-like estaba relacionada con los efectos del rituximab de reducción de células B, lo que lleva a hiperactividad de las células T, cuya translocación de la dermis a la epidermis es un evento decisivo en la psoriasis.⁸

Otra hipótesis es que rituximab puede inducir fenómenos autoinmunitarios; las lesiones cutá-

neas podrían ser una de sus manifestaciones.⁹ Sin embargo, una revisión retrospectiva de un registro francés informó que la tasa de incidencia de psoriasis de nueva aparición en 1927 pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab fue de 1.04/1000 años-paciente (IC95%: 0.13 a 3.8), por lo que es una complicación poco frecuente.²

A diferencia de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa actualmente disponibles (infliximab, etanercept y adalimumab), una revisión sistemática publicada en 2017 demostró 216 casos de psoriasis de nueva aparición inducida por el rituximab para tratar la enfermedad de Crohn (41% de los casos), artritis reumatoide (37%) y espondilitis anquilosante (14%).¹¹

Naranjo y su grupo¹² establecieron una escala de probabilidad de reacción adversa a medicamentos, que ayudaría al médico a juzgar la potencialidad de lesiones cutáneas relacionadas con fármacos, como la psoriasis.

La mayoría de los casos publicados manifestaron psoriasis en placas, aunque, en menor medida, también se reportan psoriasis palmo-plantar, ungueal, de la piel cabelluda, pustulosa y eritrodérmica,³ así como exacerbaciones con cambios morfológicos del tipo de psoriasis previa (placas pustulosas-eritrodérmicas); sin embargo, no se ha reportado ningún caso de psoriasis inversa, como en la paciente del caso. En general, el resultado suele ser adecuado con las medidas terapéuticas tradicionales contra la psoriasis en caso de que no pueda suspenderse el tratamiento con rituximab.^{3,13,14}

La psoriasis-like relacionada con la exposición a determinados inmunosupresores es relativamente frecuente. Sin embargo, la incidencia tras la administración de rituximab debe considerarse un efecto adverso excepcional. Los efectos inmunomoduladores capaces de inducir

esta respuesta siguen sin estar claros a pesar de varias hipótesis relacionadas principalmente con la reducción de linfocitos B. Debido a que los datos de los estudios clínicos son limitados, se necesitan ensayos aleatorios de calidad para comprender la relación entre este fármaco y la aparición de la psoriasis.^{3,13,14}

REFERENCIAS

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker J. Psoriasis. *Lancet* 2021; 397: 1301-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32549-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32549-6)
2. Thomas L, Canoui-Poitaine F, Gottenberg JE, Dubosc AE, et al. Incidence of new-onset and flare of preexisting psoriasis during rituximab therapy for rheumatoid arthritis: Data from the French AIR Registry *J Rheumatol* 2012; 39: 893-898. <https://doi.org/10.3899/jrheum.111347>
3. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis: Targets Therapy* 2017; 7: 87-94. <https://doi.org/10.2147/PTT.S126727>
4. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthr Rheum* 2006; 54: 1390-1400. <https://doi.org/10.1002/art.2177>
5. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reumatol Int* 2011; 31: 1493-1499. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1526-y>
6. Salama AD, Pulse CD. Drug insight: rituximab in renal disease and transplantation. *Mature Clin Prac Nephrol* 2006; 2: 221-230 <https://doi.org/10.1038/ncpneph0133>
7. Lowndes S, Darby A, Meal G, Lister A. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002; 13: 1948-1950. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf350>
8. Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. *Arthr Rheum* 2007; 56: 2715-2718. <https://doi.org/10.1002/art.22811>
9. Markatseli TE, Kaltsonoudis ES, Voulgari PV, Zioga A, Drosos AA. Induction of psoriatic skin lesions in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 996-998.
10. Mielke F, Schneider-Obermeyer J, Dörner T. Onset of psoriasis with psoriatic arthropathy during rituximab treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1056-1057. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.080929>
11. Brown G, E. Wang, A. Leon, Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 334-341. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
13. Guidelli G, Fioravanti A, Rubegni P, Feci L. Induced psoriasis after rituximab therapy for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2013; 33: 2927-2930. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2581-3>
14. Karamanakis A, Vergou T, Panopoulos S, Tektonidou M, et al. Psoriasis as an adverse reaction to biologic agents beyond anti-TNF- α therapy. *Eur J Dermatol* 2021; 31: 307-317. <https://doi.org/10.1684/ejd.2021.4056>