

(b-FGF), mitógeno para células endoteliales y queratinocitos, podría desempeñar un papel clave en este fenómeno. El traumatismo, como por ejemplo una cirugía, sobre una piel susceptible puede causar la liberación de dicho factor, así como otras citoquinas (interleuquina-1 [IL-1], interleuquina-6 [IL-6], factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α], factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF], factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF], factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]), desencadenando la angiogénesis. El aumento de la angiogénesis y la reactivación del HHV-8 contribuiría al desarrollo del SK⁴.

La aparición de los inhibidores de la diana de la rapamicina en mamíferos (inhibidores mTOR), como son el sirolimus y el everolimus, constituyen una alternativa en la terapia de mantenimiento antirrechazo. Además, pueden desarrollar un papel en el tratamiento del SK, ya que también reduce la producción de VEGF e inhibe la respuesta de las células endoteliales vasculares a la estimulación inducida por VEGF. Por lo tanto, los inhibidores mTOR, inhiben el crecimiento de determinados tumores vascularizados con un menor riesgo de rechazo del injerto renal⁶.

En este caso el paciente únicamente presentó una lesión en piel debida al SK, que se resolvió con la sustitución del tacrolimus por everolimus. Todo ello respalda el hecho de que los inhibidores de mTOR constituyen una alternativa que permite la preservación del injerto renal, mientras se trata el SK.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, Ziegler J, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med*. 1996;2:925-8.
2. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1981;27:8-11.
3. Yaich S, Charfeddine K, Zaghdane S, Aoud N, Jarraya F, Kharrat M, Hachicha J. Sirolimus for the Treatment of Kaposi Sarcoma After Renal Transplantation: A Series of 10 Cases. *Transplant Proc*. 2012;44:2824-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.025>.
4. Kin D, Zcan G, Demirag A, Hizel N, Haberal M. The Koebner phenomenon in Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient. *Br J Dermatol*. 1998;139:346-8.
5. Stoebner P, Fabre C, Kabbaj N, Bismuth M, Pageaux GP, Meunier L. Koebnerizing Kaposi's Sarcoma Mimics a Laparotomic Hypertrophic Scar in a Liver Transplant Recipient. *Liver Transpl*. 2009;15:994-6. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21739>.
6. Detroyer D, Deraedt K, Scheoffski P, Hauben E, Lagrou K, Naensens M, et al. Resolution of diffuse skin and systemic Kaposi's sarcoma in a renal transplant recipient after introduction of everolimus: A case report. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:303-7. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.12357>.

L.F. Santos Silva*, A. Miroux Catarino, C. Sordo Amaro e I. Faro Viana

Departamento de Dermatología, Hospital de Egas Moniz, Centro Hospitalario de Lisboa Occidental, Lisboa, Portugal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leandrofilipe@hotmail.com

(L.F. Santos Silva).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.008>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Carcinoma epidermoide cutáneo avanzado tratado con pembrolizumab



Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Treated with Pembrolizumab

Sr. Director:

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) metastásico ganglionar es una entidad de baja incidencia: 2,4% en varones y 1,1% en mujeres¹, que frecuentemente constituye un desafío terapéutico. Clásicamente el tratamiento sistémico de los casos irreseccables se ha basado en platinos e inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, combinados o no con radioterapia. Sin embargo, recientes estudios sitúan cada vez más a los inhibidores del punto de control inmunitario como la alternativa más eficaz y segura para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada o metastásica. Describimos el caso de una paciente con CEC metastásico

ganglionar y respuesta completa objetiva tras 6 meses de tratamiento con pembrolizumab.

Se trata de una mujer de 83 años que se intervino de CEC moderadamente diferenciado e infiltrante de 8 mm de espesor, sin invasión linfovascular ni perineural y márgenes respetados, en la rama mandibular derecha. La expresión del ligando de muerte celular programada (PD-L1) fue del 30% en células tumorales. Como antecedentes personales destacó el diagnóstico de un carcinoma ductal infiltrante de mama sin progresión y sin realizar tratamiento para ello. Tres meses tras la intervención desarrolló un conglomerado adenopático metastásico en el ángulo mandibular derecho de 4,5 cm que se confirmó de carcinoma espinocelular, mediante punción aspiración con aguja fina. Se realizó radioterapia con intención curativa, con progresión de la enfermedad ganglionar y aparición de una masa de hasta 8 cm cervical anterior. Ante la irreseccabilidad de la enfermedad y su progresión a pesar de la radioterapia, con un ECOG de 0, se solicitó el uso de pembrolizumab off-label. Inició pembrolizumab a dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas, con una rápida disminución del tamaño tumoral tras 4 ciclos y pre-

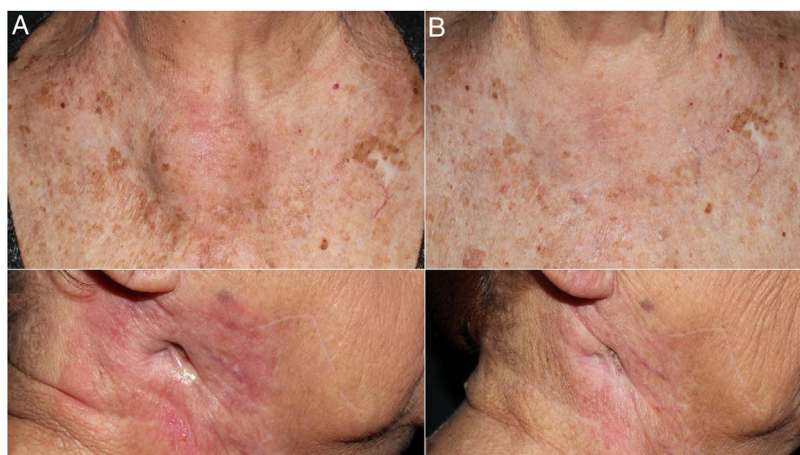


Figura 1 Imagen clínica de tumoración preesternal y de ángulo mandibular derecho antes (A) y tras 4 ciclos de pembrolizumab (B). Se aprecia el cierre de la fístula tumoral en el ángulo mandibular derecho tras el tratamiento (B inferior).

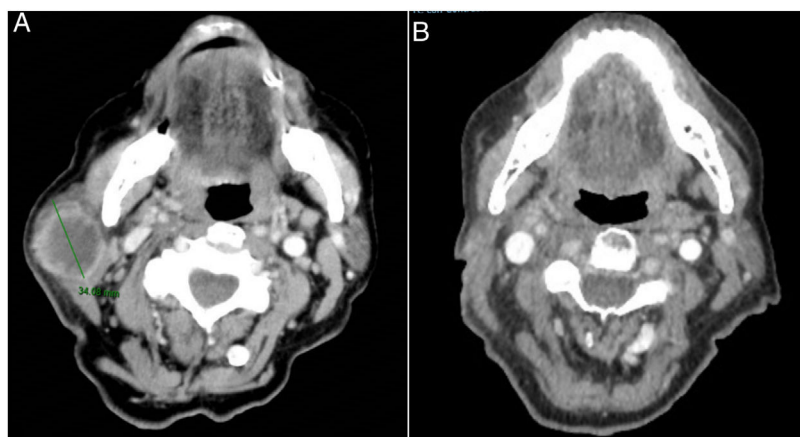


Figura 2 Imagen de tomografía axial computarizada de tumoración mandibular derecha antes (A) y tras 4 ciclos de pembrolizumab (B).

sentando remisión completa clínica y radiológica de forma mantenida durante 6 meses (figs. 1 y 2). El tratamiento fue bien tolerado, presentando únicamente un síndrome similar a la polimialgia reumática, que cedió con analgésicos e hidroxicloroquina 200 mg/12 h. De forma paralela, el carcinoma ductal de mama no experimentó modificaciones en las mamografías de control.

El papel de la inmunoterapia en el cáncer cutáneo está cada vez más en auge. Los inhibidores de PD-1 están aportando resultados muy prometedores para el tratamiento del CEC localmente avanzado y metastásico¹⁻⁵, con hasta un 60% de respuestas según las últimas revisiones, tratándose en su mayoría de respuestas parciales⁴. Recientemente ha sido aprobado cemiplimab, un anticuerpo contra el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) con indicación por la EMA y la FDA para el CEC localmente avanzado. Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 indicado en adyuvancia de melanoma III resecado, melanoma avanzado, linfoma de Hodgkin, carcinoma urotelial, cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Su mecanismo de acción es a nivel de la sinapsis inmunológica, inhibiendo la acción coinhibidora del PD-1,

favoreciendo así la destrucción tumoral por los linfocitos T CD8 intratumorales⁶. Existen estudios acerca de la expresión de PD-1 y PD-L1, así como el tipo de infiltrado inflamatorio intratumoral y su relación con las características tumorales⁷ y la respuesta al tratamiento⁸.

No está claro si existe un punto de corte en la expresión del PD-1 y el PD-L1 en células tumorales del CEC y su relación con la respuesta a fármacos anti-PD-1, aunque parece ser que existe una correlación positiva^{7,8}. Del mismo modo, también se ha relacionado la expresión de PD-L1 con la presencia de características de alto riesgo, como el patrón infiltrativo, la invasión perineural y la inmunosupresión⁷. Hasta ahora los resultados publicados son en su mayoría respuestas parciales⁴, aunque también se han descrito respuestas completas (tabla 1), por lo que el tiempo de mantenimiento del tratamiento aún no está claro¹⁻³. No obstante, se trata de un tratamiento con un buen perfil de seguridad, lo cual es de especial importancia al tratarse, en su mayoría, de pacientes de edad avanzada^{4,9}. Los efectos inmunomediados pueden aparecer durante el tratamiento o incluso meses después de su suspensión. Los más frecuentes son los cutáneos, seguidos de colitis, hepatitis, efectos endocrino-

Tabla 1 Revisión de casos de carcinoma epidermoide avanzado tratados con anti-PD1 en la literatura

Referencia	Edad y sexo	Tumor	Fármaco	Ciclos	Respuesta	Intervalo libre de progresión
Chang, 2016	70, M	CEC-LA	Pembrolizumab	6	RC	5 meses
Borradori, 2016	79, M	CEC-M	Pembrolizumab	NE	RP	7 meses
	65, F	CEC-LA	Pembrolizumab	NE	EE	4 meses
	61, F	CEC-LA	Nivolumab	NE	RP	7 meses
	66, F	CEC-M	Nivolumab	NE	RP	6 meses
Winkler, 2017	74, F	CEC-LA	Pembrolizumab	4	RP	5 meses
Lipson, 2016	54, F	CEC-M	Pembrolizumab	NE	RP	NE
Stevenson, 2017	70, M	CEC-LA	Pembrolizumab	4	RC	11 meses
Sellah, 2018	81, M	CEC-LA	Nivolumab	8	RC	10 meses
	41, M	CEC-LA	Nivolumab	8	RC	5 meses
	83, M	CEC-LA	Nivolumab	4	RP	2 meses
Degache, 2017	80, M	CEC-LA	Pembrolizumab	> 6	RP	NE
	76, M	CEC-LA	Pembrolizumab	> 3	RP	NE
Ravulapati, 2017	74, M	CEC-LA	Pembrolizumab	7	CR	5
Delein, 2017	48, F	CEC-M	Pembrolizumab	> 3	RP	> 3 meses
Blum, 2017	66, M	CEC-LA	Nivolumab	39	RP	2 años
	72, M	CEC-LA	Nivolumab	39	RC	2 años
	81, F	CEC-LA	Nivolumab	13	RP	12 meses
Van Baar, 2019	88, F	CEC-LA	Pembrolizumab	4	RC	12 meses
Liu, 2019	72, M	CEC-M	Pembrolizumab	NE	RP	16 meses
Venkatesh, 2019	56, M	CEC-LA	Pembrolizumab	9	RC	NE
Nuestro caso	83, F	CEC-LA	Pembrolizumab	4	RC	> 3 meses

CEC-LA: carcinoma epidermoide cutáneo localmente avanzado; CEC-M: carcinoma epidermoide cutáneo metastásico; F: femenino; M: masculino; NE: no especificada; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

lógicos, neumonitis o artritis¹⁰. Por lo general, los efectos inmunomediados suelen ser leves (grado 1-2), pudiendo llevarse a cabo un manejo ambulatorio con dosis de corticoides orales de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona. En casos de mayor gravedad (grado 3) sería necesario el ingreso hospitalario, la suspensión temporal de la inmunoterapia y el tratamiento con corticoides sistémicos intravenosos de 1-2 mg/kg/día, valorando asociar terapia inmunosupresora si a las 48-72 h no hubiese respuesta¹⁰. Se ha presentado un caso de CEC localmente avanzado en una persona de edad avanzada, con respuesta completa tras el tratamiento con pembrolizumab, como primera línea sistémica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Venables ZC, Autier P, Nijsten T, Wong KF, Langan SM, Rous B, et al. Nationwide incidence of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in England. *JAMA Dermatol.* 2019;155:298–306, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.4219>.
- Bassas Freixas P, Aparicio Español G, García-Patos Briones V. Inmunoterapia en cáncer cutáneo no melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110:353–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.09.013>.
- Park JC, Wirth LJ, Flaherty K, Lawrence DP, Demehri S, Kraft S, et al. Immune checkpoint inhibition (ICI) in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): Clinical response and correla-

tive biomarker analysis. *J Clin Oncol.* 2018;36 15 Suppl:9564, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9564.

- Sadowsky LM, Kosche C, West DP, Choi JN. Current evidence for safety and efficacy of anti-programmed cell-death 1 agents in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:522–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.09.044>.
- Kudchadkar RR, Yushak ML, Lawson DH, Delman KA, Lowe MC, Goings M, et al. Phase II trial of pembrolizumab (MK-3475) in metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC). *J Clin Oncol.* 2018;36 15 Suppl:9543, http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9543.
- Smyth MJ, Ngiow SF, Teng MW. Targeting regulatory T cells in tumor immunotherapy. *Immunol Cell Biol.* 2014;92:473–4, <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2014.33>.
- Sharper K, Köther B, Hesse K, Satzger I, Gutzmer R. The pattern and clinicopathological correlates of programmed death-ligand 1 expression in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2017;173:1354–6, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14955>.
- Stevenson ML, Wang CQF, Abikhair M, Roudiani N, Felsen D, Krueger JG, et al. Expression of programmed cell death ligand in cutaneous squamous cell carcinoma and treatment of locally advanced disease with pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2017;153:299–303, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5118>.
- Chen L, Aria AB, Silapunt S, Migden MR. Emerging non-surgical therapies for locally advanced and metastatic nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg.* 2019;45:1–16, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000001601>.
- Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00049.eCollection2017>.

I. Villegas-Romero^{a,*}, D. Jiménez-Gallo^a,
L. Gutiérrez-Bayard^b
y M. Linares-Barrios^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: imvr91@gmail.com (I. Villegas-Romero).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.01.006>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Enfermedad de Darier: serie de 20 casos y revisión de la literatura



Darier Disease: A Case Series of 20 Patients and Review of the Literature

Sr. Director:

La enfermedad de Darier es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente caracterizada por la presencia de unas pápulas queratósicas rojo-marrónáceas localizadas en las áreas seborreicas, con afectación palmo-plantar, ungueal y mucosa¹. Su patogenia se debe a una mutación en el gen *ATP2A2*, que codifica para una bomba de calcio *ATPasa* del retículo endoplasmático denominada *SERCA2b*^{1,2}. Existen publicadas pocas series de pacientes con enfermedad de Darier². Con el objetivo de conocer mejor las características de esta enfermedad, describimos la primera serie de casos española de enfermedad de Darier.

A tal efecto, se realizó una búsqueda mediante el explorador de datos del programa informático del hospital de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Darier con confirmación histológica, atendidos en nuestro servicio entre enero de 2008 y enero de 2019, obteniendo un total de 20 pacientes. De ellos recogimos como variables la edad, el sexo, los antecedentes familiares de enfermedad de Darier, la localización de las lesiones y la patología intercurrente tanto cutánea como extracutánea que presentaron los pacientes (tabla 1).

La mediana de edad al diagnóstico fue de 46 años [15-76], algo más tardía que lo señalado en la bibliografía, donde se data el debut de los síntomas entre los 12 y los 20 años. La distribución por sexos fue similar, como muestran los estudios previos³. Un 20% presentaron antecedentes familiares, una cifra menor que lo señalado en la bibliografía (50-60%)¹.

La manifestación clínica más frecuente fue la presencia de unas pápulas queratósicas marrónáceas o eritematosas, que se pueden o no agregar en placas verrucosas. Histológicamente encontramos los rasgos histológicos típicos, acantólisis y disqueratosis, junto a una IFD negativa¹⁻³.

Existen algunos subtipos de enfermedad de Darier que encontramos representados en nuestra serie (fig. 1). La paciente 15 desarrolló unas máculas rojo-negrucadas en los pies y las manos, conformando el tipo hemorrágico acro. Estas lesiones están causadas por una hemorragia dentro de las vesículas acantolíticas y su presencia parece estar asociada a la mutación p.N767S en el gen *ATP2A2*⁴.

Otra variedad que encontramos en el paciente 17 es el subtipo vesículo-ampolloso, en el que se entremezclaban vesículas y ampollas con las pápulas queratósicas como lesiones primarias; en este caso es primordial descartar una complicación infecciosa, sobre todo vírica⁵. El caso 11 presentaba un cuadro de comedones y lesiones quísticas junto a las pápulas queratósicas, compatible con el subtipo comedoniano. Esta entidad es de difícil diagnóstico por su similitud con el acné vulgar, los disqueratomas verrucosos o los comedones disqueratósicos familiares⁶. Además, dos pacientes presentaban una distribución de las lesiones limitada a las líneas de Blaschko en la mama derecha y el flanco izquierdo, que tras la biopsia confirmatoria se diagnosticaron de Darier segmentario tipo 1. Este último destaca por su instauración a edades más tardías y se debe diferenciar de la enfermedad de Grover o los disqueratomas verrucosos, similares clínica e histológicamente, pero sin una distribución blaschkoide⁷.

Aunque no encontramos ningún caso en nuestra serie, cabe destacar que a veces aparecen unas máculas hipocrómicas acompañando a las pápulas queratósicas, hallazgo denominado leucodermia guttata; otras variantes no representadas son la hipertrófica, verrucosa o erosiva.

Como trastornos asociados, encontramos múltiples patologías en nuestra serie que quedan recogidas en la tabla 2; y es que al estar la bomba de calcio *ATPasa SERCA2b* presente en todas las células del organismo, parece lógico pensar que su afectación genética cause sintomatología más allá de la piel.

Se han descrito algunas manifestaciones extracutáneas en la enfermedad de Darier, lo que parece ser debido al efecto pleiotrópico que tienen las mutaciones en *ATP2A2* en otras células⁸. Así, la enfermedad de Darier se asocia a trastornos neuropsiquiátricos y así se refleja en nuestra serie con un 30% de prevalencia en forma de epilepsia, TDAH y trastornos ansioso-depresivos. Igualmente se ha observado la asociación con la obstrucción de las glándulas salivares, causada por episodios de acantólisis y disqueratosis en el epitelio de los ductos salivares⁹. Uno de nuestros pacientes presentó sialolitiasis submaxilar que requirió submaxilectomía. También se ha descrito una asociación entre la enfermedad de Darier y alteraciones renales como la poliquistosis renal, presente en uno de nuestros pacientes. Destacamos la importancia en el conocimiento de esta asociación para posibilitar un diagnóstico precoz¹⁰.

Por último, destacamos el diagnóstico de melanoma en tres pacientes, una asociación descrita de forma puntual en la literatura y con probable significado casual¹.