

TRATAMIENTO EXITOSO CON RISANKIZUMAB EN PACIENTE CON PSORIASIS Y HIV

JUANA SANGUINETTI¹, LUCILA SUAR², LENA EIMER², CORINA BUSO²¹Facultad de Medicina, Hospital Universitario Austral, ²Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Resumen El tratamiento de la psoriasis en pacientes HIV positivos resulta un desafío, ya que pueden requerir tratamientos sistémicos de carácter inmunosupresor tales como con agentes biológicos, lo que conlleva a un mayor riesgo de infecciones. Se presenta el caso de un paciente HIV positivo con psoriasis grave sin compromiso artropático, refractaria a otros tratamientos. Existen datos limitados sobre el uso de terapias biológicas en pacientes HIV positivos, pero algunos informes de caso sugieren que su uso es eficaz y seguro. Específicamente, la aparición de anticuerpos monoclonales selectivos para la interleucina 23 tales como risankizumab, pueden ofrecer una terapéutica segura y eficaz para pacientes HIV positivos con psoriasis refractaria a otros tratamientos. De todas maneras, se requieren estudios controlados para definir por completo su seguridad y eficacia.

Palabras clave: psoriasis, HIV, biológicos, risankizumab, guselkumab

Abstract *Successful treatment with risankizumab in a patient with psoriasis and HIV.* The treatment of psoriasis in HIV-positive patients is challenging, as they may require systemic immunosuppressive treatment such as biological agents, leading to an increased risk of infections. A case report of an HIV positive patient with severe psoriasis without arthropathic compromise, refractory to other treatments, is presented. There are limited data on the use of biological therapies in HIV-positive patients, but isolated case reports suggest that their use is effective and safe. Specifically, the emergence of monoclonal antibodies selective for interleukin 23 such as risankizumab may offer a safe and effective therapy for HIV-positive patients with psoriasis refractory to other treatments. In any case, controlled studies are required to fully define its safety and efficacy.

Key words: psoriasis, HIV, biologics, risankizumab, ustekinumab

En los últimos años han surgido nuevos agentes biológicos que han revolucionado el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, el tratamiento en pacientes HIV positivos continúa siendo un desafío.

La coexistencia de psoriasis y HIV plantea dificultades en el tratamiento ya que su presencia se asocia frecuentemente a una psoriasis más grave y refractaria al tratamiento¹. Generalmente la psoriasis grave requiere tratamiento sistémico, dentro del que se incluyen drogas con acción inmunomoduladora o inmunosupresora, con el consecuente aumento en el riesgo potencial de infecciones oportunistas². Este riesgo se ve aumentado aún más en pacientes HIV positivos debido a la inmunosupresión adicional provocada por el virus. Es por eso

que requieren un cuidado y monitoreo riguroso al utilizar dichos fármacos³.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica mediada inmunológicamente. Durante las últimas décadas se ha descrito el rol de la IL-23, IL-17, IL-12 y el factor de necrosis tumoral (TNF) en la fisiopatología de esta enfermedad, lo que llevó al desarrollo de nuevos agentes biológicos dirigidos a blancos terapéuticos más precisos y específicos.

El objetivo del artículo es presentar nuestra experiencia con agentes biológicos anti p19 IL-23 como nueva alternativa para el tratamiento de psoriasis en pacientes HIV positivos. Se presenta el caso de un paciente HIV positivo con psoriasis refractaria tratado de manera exitosa con risankizumab.

Recibido: 27-XII-2021

Aceptado: 7-III-2022

Dirección postal: Juana Sanguinetti, Hospital Universitario Austral, Av. Juan Domingo Perón 1500, 1629 Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina

e-mail: juanasanguinetti25@gmail.com

Caso clínico

Varón de 65 años de edad que consultó a la sección de psoriasis del Hospital Austral por presencia de grave psoriasis en placas sin compromiso artropático.

Tenía antecedente de psoriasis en placas grave de 35 años de evolución y antecedente familiar de psoriasis (padre y hermano). Había sido diagnosticado HIV positivo a sus 55 años de edad, coincidente con una exacerbación de la psoriasis de base, y comenzado tratamiento antirretroviral HAART, que mantenía hasta la actualidad. También presentaba otras comorbilidades: diabetes, sobrepeso (índice de masa corporal 26), esteatosis moderada, tabaquismo, dislipemia con hipertrigliceridemia, depresión mayor bajo tratamiento psiquiátrico. El paciente se encontraba poli medicado con rosuvastatina 10 mg/día, sertralina 100 mg/día, clonazepam 0.5 mg/día y tratamiento antirretroviral: lamivudina 300 mg/día, darunavir 800 mg/día y ritonavir. Como tratamientos para su psoriasis había recibido en otra institución metotrexato 15 mg/semana oral durante 2 años (2011-2013) con una respuesta PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 inicial y posterior falla secundaria, decidiendo la suspensión del mismo. También había recibido fototerapia UVB banda angosta y tratamientos tópicos con corticoides y análogos de la vitamina D en distintas oportunidades con pobre respuesta.

Al momento de la consulta en el Hospital Austral, presentaba psoriasis en placas grave que afectaba la zona glútea y miembros inferiores, PASI 17 y sPGA (*static Physician Global Assessments*) 3, con elevación moderada de las placas asociadas a descamación y eritema. Esto implicaba un gran impacto en la calidad de vida, con un Índice de Calidad de Vida en Dermatología o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) 11. Se solicitaron exámenes de laboratorio y serologías donde

se reconfirmó el diagnóstico HIV + con recuento normal de CD4 y CD8: glóbulos blancos totales 9290/mm³, 63% polimorfonucleares, CD4 916/mm³, CD8 620/mm³. Presentaba serologías negativas para hepatitis B, hepatitis C y sífilis (VDRL cuantitativa). También IgG positiva e IgM negativa para sarampión, rubéola, paperas, varicela zoster, hepatitis A, virus Epstein Barr y *Trypanosoma cruzi*. La PPD era de 0 mm y la radiografía de tórax sin anormalidades. Respecto a su infección por HIV se encontraba medicado con tratamiento antirretroviral descrito anteriormente. Se indicó completar esquema de vacunación con vacunas para hepatitis B, antigripal, triple bacteriana acelular, neumococo (prevenar 13 y pneumo 23). El paciente inició en esa oportunidad tratamiento con etanercept en esquema habitual con excelente respuesta, alcanzando una respuesta PASI 90 (reducción del 90% del PASI inicial) a las 20 semanas, pero al año debió ser suspendido por falla secundaria: PASI 7.3, *Body Surface Area* (BSA) 8%, sPGA 3 intra-tratamiento. Se decidió iniciar tratamiento con risankizumab, un inhibidor selectivo de la subunidad p19 de la interleuquina 23. Realizó esquema habitual de 150 mg subcutáneos en las semanas 0, 4 y posteriormente cada 12 semanas. En la semana 7 logró un 75% de mejoría en el aclaramiento de la piel con una franca reducción de los síntomas y mejoría en la calidad de vida (PASI 1.8, BSA 3% y DLQI 1) (Fig. 1). A la semana 16 presentó respuesta PASI 100, disminución del 100% del PASI basal, con una óptima tolerancia y perfil de seguridad. Durante el tratamiento se realizaron controles de laboratorios mensuales, en los cuales

Fig. 1.—Tratamiento de psoriasis con risankizumab en paciente HIV positivo. A, B, C: Sin tratamiento con risankizumab. D, E: Luego de 7 semanas de tratamiento con risankizumab se observa gran aclaramiento de las lesiones



mantuvo la carga viral indetectable (menor a 20 copias/ml) y el recuento de linfocitos CD4 siempre mayor a 800/mm³.

Actualmente el paciente se encuentra en la semana 20, manteniendo la respuesta PASI 100 y no ha demostrado recidivas de las lesiones.

Discusión

Actualmente existen múltiples alternativas terapéuticas seguras para pacientes con psoriasis y HIV, tales como corticoides tópicos, análogos de vitamina D tópicos y fototerapia asociados a terapia antirretroviral altamente activa. Pero los pacientes HIV positivos, en la mayoría de los casos, desarrollan psoriasis más graves y refractarias a los tratamientos habituales, con necesidad de otros tratamientos sistémicos para el control de la enfermedad. De allí la importancia de definir nuevas opciones terapéuticas que no afecten su condición de base.

La evidencia respecto a los tratamientos de psoriasis grave y refractaria en pacientes HIV positivos con los que contamos actualmente, surge de casos aislados o series de casos, ya que, debido a su infección por el HIV, son excluidos de los ensayos clínicos de los cuales solemos obtener la mayor evidencia científica en el tiempo.

A lo largo de los años, se han descubierto múltiples moléculas que intervienen en la fisiopatología de la psoriasis. Para que se produzcan las lesiones características, debe haber una secuencia de eventos inmunológicamente mediados por células presentadoras de antígenos, células dendríticas, macrófagos, linfocitos T y la producción de múltiples citoquinas proinflamatorias como INF, TNF alfa, IL-12, IL-23, IL-17⁴.

Los primeros mediadores descubiertos fueron los linfocitos T helper/citotóxicos 1, que utilizan como principal efector al TNF alfa. Es por eso que se desarrollaron terapias dirigidas a dicha molécula (etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab). El TNF alfa tiene un rol esencial en el control de infecciones, como la tuberculosis, por lo tanto, al bloquearlo puede aumentar el riesgo de tuberculosis⁵.

Posteriormente se identificaron otras moléculas que formaban parte de las vías de señalización como la IL-12, lo que llevó al desarrollo de nuevos agentes como ustekinumab. Estos fármacos actúan sobre la subunidad p40 que se encuentra en las IL-12 e IL-23, por ende, inhibe ambas IL^{6,7}. Luego se demostró que la respuesta clínica favorable de este grupo de fármacos se debe al bloqueo de la IL-23 y no al bloqueo de la IL-12⁷. Incluso, la inhibición de la IL-12 puede llevar a efectos negativos en el tratamiento de psoriasis y pone en riesgo la defensa del huésped contra patógenos intracelulares causantes de múltiples enfermedades⁷, riesgo que se vería aumentado en pacientes HIV positivos por la inmunosupresión provocada por el virus. Esto llevó al desarrollo de inhibidores

selectivos de la IL-23, que actúan contra la subunidad p19, tales como guselkumab y risankizumab. Ambos fármacos permiten bloquear de manera selectiva a la IL-23, evitando así el aumento del riesgo de infecciones por patógenos intracelulares que se asocia a la inhibición de la IL-12⁶. Por el momento solo se ha publicado un caso de un paciente tratado de manera exitosa con guselkumab¹. Nuestro paciente mostró una excelente respuesta clínica y no presentó efectos adversos ni infecciones oportunistas.

Al descubrir el rol del eje IL-23/Th17 en la patogenia de psoriasis, se crearon agentes contra la IL-17 como secukinumab, ixekizumab y brodalumab. Este grupo de fármacos demostró alta eficacia con respuestas PASI 75 y 100 luego de 12 a 16 semanas de tratamiento⁶. Sin embargo, el bloqueo de la IL 17 se asocia a mayor riesgo de neutropenia e infecciones como candidiasis mucocutánea^{7,8}.

Al bloquear la subunidad p19 de la IL-23, el risankizumab inhibe la diferenciación y supervivencia de las células T helper 17 (Th17) que producen el grupo de IL-17 como la IL17A, que tienen un rol esencial en la patogenia de la psoriasis^{4,7}. Este efecto, a diferencia del debido a los agentes inhibidores de la IL17, pareciera no aumentar el riesgo de candidiasis, ya que las otras células productoras de las IL-17 (mastocitos, células linfoides innatas y neutrófilos) no se ven afectadas⁴.

Un análisis que compara la seguridad y eficacia a corto plazo de los inhibidores de IL-17, IL-12/23 y IL-23 concluyó que el risankizumab es el biológico de mayor eficacia y menor riesgo de efectos adversos⁸.

En conclusión, los agentes biológicos selectivos como los inhibidores de la IL-23-p19 prometen excelentes resultados clínicos y eficacia con un perfil de mayor seguridad y bajo riesgo de infecciones oportunistas. De todas maneras, se requieren estudios controlados para definir por completo su seguridad y eficacia en pacientes HIV positivos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bartos G, Cline A, Beroukhim K, Burrall BA, Feldman SR. Current biological therapies for use in HIV-positive patients with psoriasis: case report of guselkumab used and review. *Dermatol Online J* 2018; 24:13030/qt3db748cg.
2. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF Jr, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:291-9.
3. Mallon E, Bunker CB. HIV-associated psoriasis. *AIDS Patient Care STDS* 2000; 14:239-46.
4. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:645-53.

5. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 11-34.
6. Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res* 2019; 2546161. <https://doi.org/10.1155/2019/2546161>
7. Torres T. Selective IL-23 Inhibitors: The New Kids on the Block in the Treatment of Psoriasis. Inhibidores selectivos de la IL-23: los recién llegados al tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109: 674-6.
8. Di Lerna V, Casanova DM, Garlassi E. Secukinumab in an HIV-positive patient with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17:646-8.

Cuando un extranjero recorre por primera vez las calles de Salta, siente que el corazón se le oprime al encontrar a cada paso mestizos de cabellos lanosos y cigomas pronunciadísimos, en los que la anemia, apareciendo a través de una piel fangosa, asume un tinte lívido que da miedo. Más adelante se ve un enjambre de burritos atrofícos y flaquísimos, cargados de leña y conducidos por una familia silenciosa de cholos, de cabellos sedebios caídos sobre la frente, piernas enjutas, y que no expresan alegría ni dolor, ira ni deseo sobre sus rostros petrificados.

Sin embargo, cuando entráis a las casas acomodadas, adelántanse gentiles y bellas señoritas, de largas pestañas y ojos andaluces, y sois presentado a honorables caballeros de continente noble y desdeñoso, y en todas las familias puede verse el aspecto de una vida abundante y robusta. Efectivamente, en Salta, la plebe y los ricos, forman dos naciones diversas, que viven bajo el mismo techo, pero que llevan escritos sobre el rostro orígenes diversos y diversos destinos.

Pablo Mantegazza* (1831-1910)

Viajes por el Río de la Plata y el interior de la Confederación Argentina, Buenos Aires: Coni Hermanos, 1916. Capítulo XXI, p 224. Traducción de la tercera edición en italiano (1875)

*Paolo Mantegazza (nacido en Monza, Lombardía). Apenas recibido de médico llegó a la Argentina en 1854 con el propósito de hacerse millonario. Recorrió el país hasta Bolivia, se casó en Salta con Jacoba Tejada Saravia, retornó a Italia en 1858. Jacoba murió en 1860 y Mantegazza se casó con la condesa María Fantoni; volvió a la Argentina en 1861 y 1863. Mantegazza fue un prolífico *fisiólogo, patólogo, higienista, neurologo, antropólogo e scrittore italiano*.