

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ACTUALIZACIÓN EN PSORIASIS PEDIÁTRICA

Tesis sometida a la consideración de la  
Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Dermatología para optar al grado y  
título de Especialista en Dermatología

DANIELA RUIZ GUZMÁN

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2017

# Dedicatoria

A mi madre, Maritza Hernández, dadora de vida, mujer luchadora y ejemplo en mi ser. Tu sueño fue ser médico y el mío ser tu orgullo. No hubo reto demasiado grande, ni batalla demasiado pequeña; donde no fueras mi cómplice y bastión. En esta tesis se plasma el fruto del esfuerzo y constancia que me inculcaste. Gracias por hacerme un pedacito de ti.

A mi padre, Milton Ruiz; quien desde el cielo me cuida, así como lo hiciste desde el día que me conociste hasta tu último aliento. Me formaste resiliente y conciliadora; para que en apego al derecho siempre hiciera prevalecer la justicia. Te me adelantaste; mas confío que con mis logros y congruencia en la vida, le de lustre a tu apellido y honor a tu memoria.

# Agradecimientos

Me diste parte de tu intelecto

Parte de tu valioso tiempo

Confiaste en mi aprendizaje

Cómo a ti pagarte,

Este día te agradezco

A mis queridos Maestros

Maestros formales e informales, maestros de la vida, maestros del alma, maestros ejemplares, maestros desinteresados y maestros sinceros. Desde el inicio de mis estudios encontré grandes seres y llegaron a ser mis maestros; hoy recuerdo a algunos sin excluir de mi corazón a los que no recuerde.

A todos los docentes de la Universidad de Costa Rica que me formaron en grado y postgrado.

En especial...

Al Dr. Luis Fernando Briceño, Hospital San Juan de Dios

A la Dra. Olga Arguedas y al Dr. Víctor Pérez, Hospital Nacional de Niños

Al Dr. Rodrigo Martín y a la Dra. Sonia Koon, Hospital México

A mis compañeros de viaje educativo.

Y a la vida... Gracias...

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica,  
como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en  
Dermatología

---

Dr. Víctor Morales Ramírez  
Decano del Sistema de Estudios de Posgrado



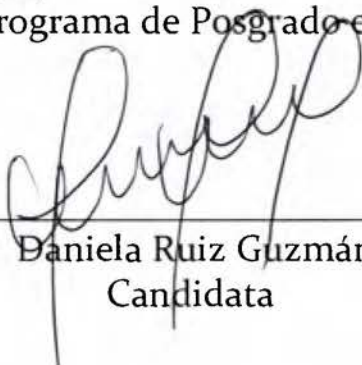
---

Dr. Rodrigo Martín Rodríguez  
Especialista en Dermatología y Pediatría  
Director de Tesis



---

Dr. Jorge Alex Abarca Duran  
Especialista en Dermatología  
Director del Programa de Posgrado en Dermatología



---

Daniela Ruiz Guzmán  
Candidata

## Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea de curso crónico, que afecta a un 2-3% de la población general. En su patogenia, se implican factores inmunológicos y ambientales, que interaccionan de forma compleja en individuos genéticamente predispuestos. En pacientes pediátricos con psoriasis, las lesiones pueden diferir en distribución y morfología, así como sus síntomas clínicos pueden variar de aquellos reportados en los adultos. La psoriasis pediátrica tiene un alto impacto en la calidad de vida de los afectados. Cada vez hay más pruebas de la asociación de la psoriasis pediátrica con otras morbilidades, incluyendo hiperlipidemia, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus y artritis reumatoide. El tratamiento dependerá del tipo, extensión y localización, además de otros factores, como la seguridad o la accesibilidad a las terapias. En la actualidad no existen normas internacionales estandarizadas para el tratamiento médico de la psoriasis en pediatría. El tratamiento se basa principalmente en serie de casos, directrices para la psoriasis en adultos, opiniones de expertos y en la experiencia con estos fármacos en otros trastornos pediátricos. Casi todas las terapias no están aprobadas en la población pediátrica, y se han realizado muchos menos estudios pre y post-comercialización. A pesar de estos desafíos, el tratamiento adecuado nunca debe ser negado a un paciente joven, ya que las ramificaciones físicas y psicosociales de la psoriasis en el niño en edad escolar y el adolescente son significativas. Una asociación con el paciente, los cuidadores y los proveedores de atención primaria es necesaria y gratificante para hacer frente a los retos de esta enfermedad crónica e incurable. En esta revisión abordamos la presentación, las opciones de tratamiento y el asesoramiento necesario cuando se trata la psoriasis en la población pediátrica.

## Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory cutaneous disorder affecting 2-3% of the world's population. Its pathogenesis is based on a complex interaction involving immunologic and environmental factors in a genetically predisposed host. In pediatric psoriasis patients, lesions may differ in distribution and morphology, and their clinical symptoms at presentation may vary from those reported by adults. Pediatric psoriasis has a high impact on the quality of life of those affected. There is increasing evidence suggesting an association of pediatric psoriasis with certain other morbidities, including hyperlipidemia, obesity, hypertension, diabetes mellitus and rheumatoid arthritis. Management decisions must take into consideration the type, severity, and sites of psoriasis, in addition to safety concerns and accessibility to treatment. There are currently no international standardized guidelines for medical treatment of pediatric psoriasis. Treatment is primarily based on published case series, guidelines for adult psoriasis, expert opinions and experience with these drugs in other pediatric disorders. Nearly all therapies are unapproved in the pediatric population, with far fewer pre- and postmarketing studies having been conducted. Despite these challenges, appropriate treatment should never be denied to a young patient, as physical and psychosocial ramifications of psoriasis in the school age child and adolescent are significant. A partnership with the patient, caregivers, and primary care providers is necessary and rewarding in meeting the challenges of this chronic, incurable disease. On this review we address the presentation, treatment options, and counseling necessary when treating psoriasis in the pediatric population.

## Tabla de contenidos

|   |     |
|---|-----|
| Dedicatoria.....                          | ii  |
| Agradecimientos.....                      | iii |
| Hoja de aprobación.....                   | iv  |
| Resumen.....                              | v   |
| Abstract.....                             | vi  |
| Tabla de contenidos.....                  | vii |
| Introducción.....                         | 1   |
| Epidemiología.....                        | 4   |
| Etiología.....                            | 9   |
| Fisiopatología.....                       | 12  |
| Pronóstico.....                           | 20  |
| Manifestaciones Clínicas.....             | 22  |
| Formas Clínicas Propias en Pediatría..... | 28  |
| Diagnóstico.....                          | 39  |
| Diagnóstico Diferencial.....              | 41  |
| Tratamiento.....                          | 43  |
| Conclusiones.....                         | 62  |
| Referencias.....                          | 67  |

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica, que compromete la piel y sus anexos. Afecta entre el 2 y el 3% de la población general, aunque su prevalencia varía entre las diferentes etnias y sitios geográficos. Durante años fue considerada poco frecuente en la edad pediátrica, pero estudios recientes demostraron que hasta el 40% de los pacientes adultos presentaron las primeras manifestaciones de la enfermedad durante la infancia o adolescencia.<sup>1</sup>

Su verdadera incidencia en los niños es desconocida, pues muchas veces no se considera este diagnóstico y algunas presentaciones clínicas en pediatría difieren de las clásicas de los adultos. La psoriasis representa el motivo de consulta del 4% de los niños que acude al dermatólogo en los Estados Unidos y Europa, pero sabemos que al igual que en los adultos, esta prevalencia puede variar en diferentes partes del mundo.

La psoriasis pediátrica tiene similitudes con la presentación en el adulto, pero también guarda características propias: formas clínicas particulares, antecedentes heredo familiares frecuentes, las infecciones como factor desencadenante y un manejo terapéutico específico<sup>1-3</sup>.



Su espectro clínico es muy variable, desde formas muy leves y de fácil manejo hasta formas muy graves y recalcitrantes, que suponen un dilema terapéutico. Las lesiones de psoriasis en piel se caracterizan por placas eritematosas escamosas que tienden a tener un curso crónico con períodos de recaídas y remisiones. Su severidad varía desde escasas placas aisladas hasta casi toda la superficie corporal completa. La psoriasis en niños y adolescentes puede tener un impacto en la calidad de vida interfiriendo con el autoestima, las relaciones familiares, sociales, en la escuela y el trabajo.

Su etiología es multifactorial. Existe evidencia de que tanto factores genéticos como ambientales colaboran en su desarrollo.<sup>4</sup> La susceptibilidad genética estaría dada por diferentes mecanismos inmunológicos, entre ellos algunos relacionados con los complejos mayores de histocompatibilidad de Clase I y Clase II. Estos factores genéticos también definirían el patrón clínico, la severidad y la edad de inicio de la enfermedad. De todos modos, para que se manifieste la enfermedad serían necesarios factores desencadenantes concomitantes.<sup>4</sup>

En pediatría no existe uniformidad en los resultados de los estudios respecto de la prevalencia en los dos sexos.<sup>5</sup> En la mayoría de los pacientes pediátricos, la

forma en placas, con localización y patrones similares a los de los adultos, es la forma clínica más frecuente. La psoriasis en gotas suele ser la segunda en frecuencia y se observa más comúnmente en niños que en adultos.<sup>5</sup>

El diagnóstico precoz y el manejo adecuado de esta dermatosis son de suma importancia. La psoriasis es una enfermedad crónica que puede asociar comorbilidades como obesidad hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y artritis reumatoide.

En los pacientes pediátricos, los tratamientos utilizados están, en muchos casos, limitados por los efectos adversos a los que pueden asociarse y por las dificultades en la adhesión a los mismos no sólo de los pacientes, sino también de sus cuidadores.<sup>6</sup> Existen pocos estudios controlados que demuestren eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis en la edad pediátrica. Debido a la falta de guías de manejo y la mayoría de los tratamientos sistémicos no están aprobados para uso en Pediatría, el tratamiento de la psoriasis pediátrica continúa siendo un reto.

## Epidemiología

La psoriasis pediátrica es una enfermedad frecuente, pero los datos epidemiológicos son limitados. Alrededor de un tercio de los pacientes refieren el comienzo de la enfermedad en las dos primeras décadas de la vida, e incluso un 2% antes de los dos años, representando el 4% de las consultas dermatológicas en menores de 16 años<sup>7</sup>. Se estima una prevalencia de un 1% en niños, observándose un aumento de su incidencia en los últimos 40 años<sup>8</sup>.

Aunque la psoriasis en pediatría es poco común, los datos epidemiológicos son limitados a la fecha. Se estima que aproximadamente 30-50% de los adultos con psoriasis desarrollan psoriasis antes de los 20 años de edad.<sup>9-10</sup>

Farber y Nall<sup>7</sup>, en un estudio de 5.600 adultos, observaron que el 27% tenía síntomas antes de los 16 años, un 10% antes de los 10 años, 6,5% antes de los 5 años y un 2% antes de los 2 años. Estos resultados son semejantes a los descritos por Ferrándiz et al<sup>11</sup> en un estudio de 1.754 pacientes en España, con un 38% de los casos con inicio antes de los 10 años de edad. Morris et al<sup>12</sup> publican en 2001 la serie más grande de psoriasis que incluye a 1.262 niños entre un mes y 15 años,

con un 16% menores de un año de vida y el 27% menores de 2 años. En este estudio no apreciaron diferencias por sexo.

Tollefson et al<sup>8</sup> observaron que la prevalencia de psoriasis en los Estados Unidos de América en niños desde el nacimiento hasta los 18 años es de 1% con una incidencia de 40.8 por 100 000. La incidencia de psoriasis pediátrica se ha más que duplicado entre 1970 y 2000. Un aumento en los factores desencadenantes para psoriasis como estrés psicológico, infecciones y la obesidad pueden explicar este desarrollo. Otros factores incluyen trauma o irritación de la piel, el uso de ciertos medicamentos como litio, antagonistas beta adrenérgicos, inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en niños con enfermedad de Crohn o Artritis Idiopática Juvenil.

Stefanaki et al<sup>13</sup> publican su experiencia con 125 niños, el 6,4% tenía menos de 2 años. Este grupo observa que la psoriasis es más frecuente en niñas. En general, se acepta que la psoriasis infantil representa un 4% de todas las dermatosis vistas en pacientes menores de 16 años en Europa y Norteamérica y que un tercio de los pacientes afectados de psoriasis inician sus lesiones en la edad pediátrica.

Un estudio basado en población británica reportó una prevalencia a lo largo de la vida de 0.6% para niños de 0-9 años y de 1.4% para niños y adolescentes de 10-19 años<sup>14</sup> un estudio italiano reportó una prevalencia de 2.1% en niños de 12-17 años<sup>15</sup> y un estudio alemán reportó una prevalencia total de 0.12%-1.24% en individuos de 1-18 años<sup>16</sup>.

Resultados de prevalencias comparables fueron reportados en población alemana<sup>16</sup> (0-9 años, 0.18 %; 10-19 años, 0.83 %) y holandesa<sup>10</sup> (0-10 años, 0.4 %; 11-19 años, 1.0 %) En contraste con Europa, la psoriasis pediátrica fue casi ausente en un estudio epidemiológico de dermatosis en la infancia realizado en Asia.<sup>17,18</sup> Esta variación geográfica parece reflejar el hecho que la psoriasis es una enfermedad compleja desencadenada por un detonante ambiental en sujetos genéticamente susceptibles.<sup>19</sup>

La mayoría de los estudios no reporta sesgo por género. Tollefson et al<sup>8</sup> describieron una relación de mujeres : hombres de 1.10 Estos hallazgos fueron similares a otros estudios epidemiológicos de Australia, Estados Unidos de América, India y China.<sup>5,9,12,20,21</sup> Sin embargo, un estudio transversal multicéntrico realizado en 181 niños con psoriasis en placas en los Estados Unidos de América reportó una relación de mujeres : hombres de 1.48.<sup>22</sup> Esta predominancia también fue demostrada por otros<sup>23,24</sup>. La edad de inicio varió de

8 a 11 años.<sup>8,25-27</sup> De forma interesante, Augustin et al. demostraron un incremento casi lineal en las tasas de prevalencia entre los 0 y los 18 años, más que un pico de incidencia.<sup>16</sup>

Existen antecedentes familiares de psoriasis en las formas infantiles con una frecuencia superior a la observada en pacientes con psoriasis de inicio en edad adulta.<sup>12</sup> Hasta el 40% de los niños con psoriasis tiene al menos un miembro de la familia afectado. Asimismo, el riesgo de que el niño presente la enfermedad se incrementa a medida que los familiares aumentan con este diagnóstico. Cuando no existe historia familiar de la dermatosis, el riesgo de psoriasis infantil es menor al 4%; pero si uno de los padres tiene psoriasis, aumenta entre el 10 y el 28%, y si ambos padres la padecen, se eleva a entre el 50 y el 65%. La influencia familiar parecería ser mayor si es el padre quien presenta la patología<sup>14</sup>.

Alrededor del 30% de los individuos con psoriasis (niños y adultos) tienen un miembro de la familia en primer grado afectado.<sup>19</sup> La prevalencia de pacientes con psoriasis con un familiar afectado se ha observado que es mayor en psoriasis de inicio temprano (antes de los 16 años) que en la psoriasis de inicio en el adulto (después de los 16 años) <sup>9,26,28,29</sup> Chiam et al. comparó una población de niños con psoriasis holandés y singaporense; y reportó que era más frecuente encontrar un familiar afectado con psoriasis en primer o segundo grado en los

niños holandeses que en los de Singapur (73.3 vs. 13.6 %) <sup>23</sup> En una población australiana el 71% de los niños con psoriasis tenían un familiar en primer grado con psoriasis. Una historia familiar positiva por psoriasis fue reportada en 51.4% de los pacientes pediátricos con psoriasis en un ensayo multicéntrico transversal en los Estados Unidos de América, siendo familiares de primer grado en un 59.8% de dichos casos. <sup>22</sup> Estas diferencias apuntan al rol de una predisposición genética dentro de cada población de pacientes con psoriasis juvenil. <sup>12,25</sup>

No se encontraron estudios epidemiológicos de la psoriasis en población pediátrica en Costa Rica.

## Etiología

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que aparece tras la exposición a factores desencadenantes ambientales en individuos genéticamente predispuestos.<sup>30</sup>

En la psoriasis, como respuesta a un factor desencadenante, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa estimula a las células T, lo que conlleva un aumento de la expresión de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], interleucina [IL]-17, IL-23 e interferón gamma) con la estimulación de la proliferación de queratinocitos y de la proliferación endotelial vascular.

La teoría de una base genética se apoya en la observación de una historia familiar positiva entre el 16 y el 71%. La historia familiar aún es más común en los niños que

en los adultos. Swanbeck et al<sup>31</sup> calcularon el riesgo de que la enfermedad se desarrolle en los niños. Un niño sin ninguno de los padres afectado tiene un riesgo de 4% de tener psoriasis, pero si uno de los progenitores tiene psoriasis, el riesgo es del 28% y asciende al 65% si están los 2 progenitores afectados. Si además hay otro niño más afectado en la familia, el riesgo aún era mayor.



El modo de herencia es complejo. Se han identificado 9 loci cromosómicos con susceptibilidad para psoriasis, denominados PSORS<sub>1</sub> al PSORS<sub>9</sub>. Se considera que el mayor determinante genético es el PSORS<sub>1</sub>, localizado en el complejo mayor de histocompatibilidad, en el cromosoma 6p8.

Los factores desencadenantes más conocidos en los niños son:

– Las infecciones por *Streptococcus pyogenes*. Es la más frecuente. La infección desencadena típicamente una psoriasis en gotas y más raramente psoriasis en placas

o psoriasis pustulosa. La infección más común es la faringoamigdalina, pero también en el contexto de una dermatitis perianal estreptocócica.

– Otras infecciones menos frecuentes implicadas son: *Staphylococcus aureus*, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), *Candida albicans* y *Pityrosporum ovale* y en relación con la enfermedad de Kawasaki.

– Fármacos (hormona del crecimiento, betabloqueadores, interferón, corticoides al suspenderlos).

– Otros: traumatismos, estrés.

Aunque la psoriasis se clasifica como una enfermedad autoinmune órgano-específica, está asociada con inflamación sistémica y muchas condiciones

comórbidas como obesidad, síndrome metabólico, diabetes, vasculitis y enfermedad cardiovascular; todas condiciones asociadas con etiología inflamatoria.<sup>32,33</sup> La artritis psoriática, involucrando múltiples articulaciones periféricas, el esqueleto axial, los sitios de inserción (entesitis) y los dedos (dactilitis); es otra enfermedad inflamatoria que aparece solo en los pacientes con psoriasis, usualmente dentro de los 10 años después del inicio de la enfermedad en piel.<sup>34</sup> Por lo tanto, se podría argumentar que la psoriasis progresivamente se vuelve una enfermedad inflamatoria sistémica, particularmente con la evidencia en aumento del acortamiento de la esperanza de vida de al menos 3-5 años en individuos afectados.<sup>35</sup>

## Fisiopatología

La apariencia clínica de lesiones en piel eritematosas, elevadas y escamosas es causada por la combinación de inflamación cutánea (infiltración de leucocitos y respuesta vascular) y de una respuesta de los queratinocitos epidérmicos que aumenta la proliferación de queratinocitos y el grosor epidérmico; de manera simultánea disminuye la diferenciación terminal de los queratinocitos. Los hallazgos típicos son una epidermis engrosada que expresa keratina 16 (k16) en las células sobre la capa basal y una infiltración conspicua de linfocitos T (demostrada por tinción de CD3 positiva) tanto en la epidermis y dermis de las lesiones. Sin embargo, el bloqueo de la activación patogénica de células T conlleva a regresión de los hallazgos clínicos e histopatológicos, incluyendo la expresión aberrante de k16 y los infiltrados excesivos de células T. Las lesiones tratadas de psoriasis adquieren un fenotipo de tejido y función de piel normal, pero como la piel es un órgano inmune con células T residentes; no todas las células T son eliminadas con el tratamiento de la psoriasis.

La relativa facilidad de la obtención de biopsias de piel en psoriasis ha permitido décadas de estudio sobre los hallazgos celulares y moleculares. La disponibilidad más reciente de drogas con blancos inmunológicos específicos ha ayudado a

determinar cuales de estos hallazgos son críticos en la patogénesis de la enfermedad acoplando ensayos clínicos con estudios detallados mecanísticos.

El modelo para psoriasis descrito por Kim y Krueger<sup>36</sup> propone que autoantígenos específicos como LL-37/catelicidina<sup>37</sup> y ADAMTS-like proteína 5 (ADAMTSL5)<sup>38</sup> que son presentados por células dendríticas a linfocitos T tipo 17 (células T<sub>17</sub>) con la consecuente activación y expansión clonal. En las lesiones de psoriasis, las células dendríticas inflamatorias activadas por el factor de necrosis tumoral (TNF) también contribuye con la interleucina 23 (IL-23), necesaria para la respuesta polar T<sub>17</sub> y que probablemente también estimula células TH<sub>22</sub>. Las células T<sub>17</sub> elabora IL-17, IL-26, IL-29 y TNF. La IL-17 sola y en sinergia con el TNF induce la transcripción de muchos genes relacionados con psoriasis en los queratinocitos. Estos incluyen al autoantígeno LL-37; CCL<sub>20</sub>, que recluta células T<sub>17</sub> y células dendríticas al tejido; IL-19 e IL-36, que pueden inducir hiperplasia de queratinocitos; CXCL<sub>1</sub>, -2, -3 y -8, quimiocinas que reclutan neutrófilos y proteína S100 altamente inflamatoria y otras proteínas antimicrobianas.

La IL-22 producida por células TH<sub>22</sub> también contribuyen con la hiperplasia epidérmica. La IL-26 y la IL-29 son citocinas IFN-like (tipo interferón) producidas por células T<sub>17</sub> que activan STAT<sub>1</sub> en los keratinocitos, produciendo

en respuesta CXCL9, -10 y -11, quimiocinas que atraen células TH<sub>1</sub> a la piel. Así, los mecanismos compensatorios de los queratinocitos son responsables de la hiperplasia de queratinocitos, desencadenando engrosamiento epidérmico y diferenciación terminal alterada; y por expandir la respuesta inmune celular en la piel al incluir múltiples subtipos de células T y células dendríticas. Esta complejidad celular es acompañada por un aumento o disminución de la expresión de al menos 4,000 genes en las lesiones crónicas de psoriasis comparadas con la piel humana normal.<sup>39</sup> En lesiones de psoriasis sin tratamiento, la activación de células T no es efectivamente contenida por los puntos de control inhibitorios o los Tregs, así que la producción de IL-17 es crónica y la respuesta compensatoria resultante produce placas visiblemente engrosadas que persisten como lesiones cutáneas crónicas.

La Psoriasis fue tentativamente clasificada como una enfermedad autoinmune en la base de una asociación fuerte con HLA-Cw6:02, la habilidad de las terapias dirigidas a células T de producir una resolución de la enfermedad y la ausencia de agentes infecciosos o antígenos exógenos que detonaran la enfermedad.<sup>40</sup> El fuerte factor genético para el riesgo de padecer psoriasis es transmitido por HLA-Cw6:02, pero estudios a lo largo del genoma también han identificado alelos de genes codificando para IL-23 y el receptor de IL-23, así

como muchos otros genes relacionados con funciones de la IL-17 o el TNF, como factores de riesgo para psoriasis.<sup>41</sup>

En 2014 Lande et al.<sup>37</sup> sugirieron que la LL-37/catelicidina, un péptido antimicrobiano derivado de los queratinocitos, puede servir como un autoantígeno que desencadene una activación de células T en psoriasis. LL-37 es principalmente expresado por queratinocitos en la epidermis, pero también es liberado por el infiltrado de neutrófilos en la dermis. Las células T circulantes en los pacientes de psoriasis reconocen la LL-37 como un antígeno y las células T específicas para LL-37 producen IL-17. La presencia de células T específicas para LL-37 se correlaciona significativamente con la actividad de la enfermedad.

En 2015 Arakawa et al.<sup>38</sup> identificaron ADAMTSL5, que es producida por los melanocitos, como otro posible autoantígeno para la psoriasis. Las células T CD8+ reconocen ADAMTSL5 presentado por los melanocitos en las moléculas HLA-Cw06:02 y las células T CD8+ activadas producen IL-17 en los pacientes con psoriasis. Considerando que HLA-Cw06:02 es el principal alelo de riesgo para psoriasis (presente en más de un 60% de los pacientes) y que los melanocitos están aumentados en las lesiones de psoriasis; HLA-Cw06:02 puede predisponer a padecer psoriasis por la vía de respuesta autoinmune contra los melanocitos a través de la presentación de ADAMTSL5. Vale la pena recalcar

que ambos LL-37 y ADAMTSL5 son regulados directa o indirectamente por IL-17.<sup>40</sup> La IL-17 aumenta la transcripción de LL-37 e induce la producción de quimiocina CXCL1. La CXCL1 fue inicialmente identificada como un factor de crecimiento de los melanocitos, puede estimular a los melanocitos para una expansión de ADAMTSL5 en las lesiones de psoriasis.

Las células dendríticas mieloides juegan un papel principal en el eje proximal de la inflamación en la psoriasis, activando a las células T y produciendo citocinas y quimiocinas.<sup>42</sup> Las células dendríticas de la piel, detectadas por el marcador específico CD<sub>11c</sub>  $\alpha$ x integrina, estaban aumentadas en las lesiones de psoriasis y reducidos con todos los tratamientos exitosos estudiados.<sup>43</sup> Dos subgrupos principales de células dendríticas mieloides en psoriasis; los antígenos celulares dendríticos sanguíneos (BDCA)-1/CD<sub>11c</sub>+ o células dendríticas residentes y BDCA-1/CD<sub>11c</sub>- células dendríticas inflamatorias; pueden estimular a las células T fuertemente en una reacción linfocítica alogénica mixta y de igual manera inducir células T alogénicas para que produzcan IFN- $\gamma$  e IL-17.<sup>43</sup> Las células dendríticas inflamatorias también producen IL-12, p40, IL-23, p19 e IL-23. Además las lesiones de psoriasis contienen aumentos notables de células dendríticas mieloides maduras marcadas por su expresión de CD83 y DC-LAMP (proteína de membrana asociada a célula dendrítica lisosomal)

Las células dendríticas plasmocitoides, son una población celular escasa caracterizada por morfología similar a las células plasmáticas; forman parte en la amplificación compensatoria en la inflamación en la psoriasis. Las células dendríticas plasmocitoides pueden montar una respuesta tipo 1-IFN rápida y robusta contra virus y otras infecciones microbianas, pero normalmente no responden contra el ADN propio. Sin embargo LL-37, con función de autoantígeno, convierte el ADN propio en un potencial detonante de las células dendríticas plasmocitoides para producir IFN- $\alpha$ .<sup>44</sup> La IL-26, una citocina producida por células T<sub>17</sub> en humanos, también se une al ADN propio y promueve la secreción de IFN- $\alpha$  de las células dendríticas plasmocitoides.<sup>45,46</sup> Cuando están estimuladas, inducen un IFN- $\alpha$ -dependiente de maduración, así las células dendríticas plasmocitoides pueden ser la llave en el inicio de las lesiones nuevas de psoriasis y una activación temprana de estas células puede estar enlazada con la vía T<sub>17</sub> a través de la IL-26.

Las lesiones de psoriasis contienen un número elevado de células T CD3+. Los subtipos polarizados de células T ayudadores CD4+ (TH<sub>17</sub>, TH<sub>22</sub> y TH<sub>1</sub>) producen IL-17, IL-22, e IFN- $\gamma$  discretamente y las poblaciones celulares T CD8+ también producen el mismo rango de citocinas (Tc<sub>17</sub>, Tc<sub>22</sub> y Tc<sub>1</sub>)<sup>43</sup> Las células linfoides innatas, que son células inmunes a las cuales les falta un receptor de



antígeno específico, pueden producir un grupo de citocinas efectoras, representando otra fuente probable de IL-17 en la piel con psoriasis.<sup>47</sup>

La IL-17 de células T<sub>H17</sub> y la IL-22 de las células T<sub>H22</sub> modulan la respuesta del queratinocito, pero por medio de distintas vías. La IL-17 es un inductor fuerte de la síntesis de péptidos antimicrobianos en el queratinocito (e.g., S100A7); mientras que la IL-22 es un fuerte inductor de hiperplasia del queratinocito. Sin embargo la función patogénica del subtipo T<sub>H22</sub> en la psoriasis está siendo discutido por el bloqueo selectivo de IL-17A o el receptor de IL-17.<sup>36</sup> Una subunidad puede revertir los hallazgos clínicos, histológicos y moleculares de la psoriasis en 80% de los pacientes.<sup>36</sup>

El rol de las células T<sub>H1</sub> en psoriasis también ha sido cuestionado, ya que con un bloqueo directo del IFN- $\gamma$  con un anticuerpo neutralizante mostró tener poco o ningún beneficio terapéutico.<sup>48</sup> En contraste, un bloqueo selectivo de la IL-23 sin efectos en IFN- $\gamma$  llevó a la resolución completa de la psoriasis.<sup>49</sup>

Los Tregs son un grupo heterogéneo de células T que mantienen auto-tolerancia hacia antígenos específicos para prevenir daño tisular.<sup>43</sup> Se cree que la función disminuida de los Tregs puede ser un mecanismo de progresión de la enfermedad en psoriasis por la actividad supresora de los Tregs CD4<sup>+</sup> CD25<sup>alto</sup>

era deficiente en la piel y sangre de los pacientes con psoriasis, en asociación con una proliferación acelerada de células T respondedoras CD4<sup>+</sup>.<sup>36</sup> La expresión de CTLA<sub>4</sub>, el correceptor inhibitorio de Tregs, fue disminuido en la piel con psoriasis, en correlación con el aumento del PASI del paciente (Psoriasis Area and Severity Index)

De forma tal que los bajos niveles de expresión de puntos de control inmune por Tregs disfuncionales puede crear la oportunidad de la activación de células T debido a una expresión constitutiva de autoantígenos de psoriasis (LL-37 y ADAMTSL5) presentado en células dendríticas mieloides. La plasticidad en el linaje entre los Treg y células T<sub>17</sub> puede ser el mecanismo de disfunción de Treg, como TGF- $\beta$  participa en la diferenciación de ambos Tregs y células T<sub>17</sub>; y los Tregs en los pacientes con psoriasis pueden fácilmente diferenciarse entre células productoras de IL-17A. Más aún, la IL-6, que está altamente elevada en las lesiones de piel psoriática, puede impedir la función inmuno supresora de los Tregs.<sup>50</sup>

## Pronóstico

La psoriasis es una condición que se presenta a lo largo de la vida que tiende a un curso crónico recidivante. Afortunadamente la mayoría de los niños afectados van a tener una enfermedad leve. A menudo, la enfermedad leve se controla bien con tratamiento tópico requiriendo medicación de forma intermitente. Algunos pacientes con psoriasis logran alcanzar una remisión completa que puede durar varios años. Es más probable que los niños presenten la forma en gotas (psoriasis gutata) en comparación con los adultos; esta psoriasis en gotas puede remitir de la piel completamente sin recurrencias, volver a desarrollar la enfermedad con infecciones estreptocócicas o desarrollar psoriasis crónica tipo placa. Una minoría de niños con psoriasis pueden empeorar con la edad y tener compromiso más severo y diseminado, requiriendo tratamiento más agresivo.<sup>29</sup> La psoriasis pustulosa generalizada suele tener un curso inestable y prolongado sin tratamiento.

Algunos estudios sugieren que el inicio infantil conlleva un curso más prolongado y resistente al tratamiento, pero en casi el 40% de los pacientes se producen remisiones espontáneas de duración variable, y la mayoría presenta una enfermedad leve y con buena respuesta a las medidas terapéuticas

actualmente disponibles, alcanzándose remisiones de larga duración. El mejor pronóstico es el de la psoriasis en gotas. El inicio precoz, una presentación inicial con morfología en gotas que persiste, la existencia de antecedentes familiares y las formas extensas, son datos que parecen asociarse a una evolución más tórpida.<sup>22</sup>

La psoriasis es una causa rara de mortalidad (por ejemplo, con psoriasis pustulosa o eritrodérmica generalizada), pero se reportan al menos algunas docenas de muertes debidas a la psoriasis en los Estados Unidos anualmente antes de la introducción de medicamentos biológicos.<sup>51</sup> Además de la mortalidad por enfermedades graves, algunas muertes pueden deberse a efectos adversos de las terapias sistémicas. La psoriasis puede contribuir a más muertes a través de un mayor riesgo de comorbilidad con enfermedad cardiovascular.

## Manifestaciones Clínicas

La psoriasis en general ocurre en una variedad de formas clínicas. Las principales categorías clínicas incluyen:

- Psoriasis en placa crónica
- Psoriasis gutata
- Psoriasis pustulosa
- Psoriasis eritrodérmica
- Psoriasis inversa
- Psoriasis de las uñas

### Psoriasis en placa crónica

La psoriasis en placa crónica es la variante más común de la psoriasis. Un estudio basado en la población de 1633 pacientes con psoriasis de inicio en adultos y 357 pacientes con psoriasis de inicio pediátrico encontró que la psoriasis crónica en placas representaba 79 y 74 por ciento de los casos de psoriasis, respectivamente.<sup>8</sup>

Los pacientes con psoriasis crónica en placa generalmente se presentan con placas cutáneas distribuidas simétricamente . El cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la espalda son los sitios comúnmente involucrados. El grado de compromiso puede variar desde una enfermedad localizada limitada hasta la participación de la mayoría de la superficie corporal. También puede estar presente la participación de áreas intertriginosas (psoriasis inversa), el canal auditivo, el ombligo, las palmas, las plantas o las uñas.

Las placas son eritematosas con márgenes claramente definidos que se elevan por encima de la piel normal circundante. En pacientes con piel oscura, la hiperpigmentación postinflamatoria puede ser una característica prominente. Una escama plateada gruesa suele estar presente, aunque el baño reciente puede quitar la escama y las aplicaciones de cremas hidratantes pueden hacer la escama temporalmente invisible. Las placas pueden variar desde menos de 1 a más de 10 cm de diámetro. Las placas típicamente son asintomáticas, aunque algunos pacientes se quejan de prurito. La psoriasis palmoplantar puede ser muy dolorosa debido a la formación de fisuras y puede ser físicamente incapacitante.

El fenómeno de Koebner, que describe el desarrollo de la enfermedad de la piel en sitios de trauma de la piel, puede ocurrir en pacientes con psoriasis en placa crónica.

### Psoriasis gutata

La psoriasis gutata se caracteriza por la aparición abrupta de múltiples pápulas y placas psoriásicas pequeñas. Las pápulas y placas de la psoriasis gutata son generalmente de menos de 1 cm de diámetro (dando lugar al nombre guttata, que significa “en gotas”). El tronco y las extremidades proximales son los principales sitios comprometidos.

La psoriasis gutata típicamente se presenta como una erupción aguda en un niño o adulto joven sin antecedentes previos de psoriasis. Menos frecuentemente, el brote de psoriasis gutata ocurre en un paciente con psoriasis preexistente. Existe una fuerte asociación entre la infección estreptocócica reciente (generalmente faringitis) y la psoriasis gutata.

### Psoriasis pustulosa

La psoriasis pustulosa es una forma de psoriasis que puede tener complicaciones potencialmente mortales. La variante más severa (la psoriasis pustulosa generalizada de von Zumbusch) se presenta con el inicio agudo de eritema generalizado, descamación y pústulas superficiales. Esta forma de psoriasis

puede asociarse con malestar, fiebre, diarrea, leucocitosis e hipocalcemia. Las anomalías renales, hepáticas o respiratorias y la sepsis son potenciales complicaciones.

Entre las causas de psoriasis pustulosa se incluyen el embarazo (impétigo herpetiforme), la infección y la suspensión de los glucocorticoides orales. El término impétigo herpetiforme se ha utilizado para referirse a la psoriasis pustulosa del embarazo.

La acrodermatitis continua de Hallopeau es una versión localizada de la psoriasis pustulosa en la que la enfermedad implica las porciones distales de los dedos. La categorización de la pustulosis palmoplantar como una forma localizada de psoriasis pustular o una entidad distinta es controversial.

#### Psoriasis eritrodérmica

La psoriasis eritrodérmica es una manifestación poco común que puede ser aguda o crónica. Se caracteriza por eritema generalizado y descamación de la cabeza a los pies. Estos pacientes corren un alto riesgo de complicaciones relacionadas con la pérdida de la protección de barrera, como infección y anomalías electrolíticas secundarias a la pérdida de fluidos.<sup>52</sup>



### Psoriasis inversa

La "psoriasis inversa" se refiere a una presentación que involucra las áreas intertriginosas, incluyendo las regiones inguinal, perineal, genital, interglútea, axilar o inframamaria. Esta presentación se llama "inversa" ya que es el inverso de la presentación típica en superficies extensoras. Esta variante se puede diagnosticar erróneamente como una infección por hongos o bacterias, ya que frecuentemente no hay escamas visibles.

### Psoriasis de las uñas

La psoriasis de las uñas se observa con mayor frecuencia después de la aparición de la enfermedad cutánea, pero también puede ocurrir simultáneamente o antes de la aparición de la psoriasis cutánea.<sup>53</sup> Ocasionalmente, la participación de las uñas es la única manifestación de la psoriasis.

La presencia de enfermedad de las uñas puede ser importante en el diagnóstico, a menudo proporcionando evidencia de apoyo valiosa de la enfermedad en casos difíciles. La enfermedad de las uñas es más común en pacientes con artritis psoriásica y puede ser uno de los más fuertes predictores clínicos de la artritis

psoriásica concomitante.<sup>54</sup> Este hallazgo está probablemente relacionado con la proximidad cercana de las articulaciones interfalángicas distales y la matriz de uñas.

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis de las uñas están relacionadas con la afectación de la matriz de las uñas o el lecho ungueal. La anomalía típica de las uñas asociada con la enfermedad de la matriz es "el pitting", que consiste en unos cuantos a varios hoyuelos minúsculos esparcidos sobre la placa de la uña. Estos cambios producen áreas friables cornificadas del plato ungueal que se erosionan con la fricción normal. Otros hallazgos de la matriz de las uñas incluyen leuconiquia, manchas rojas en la lúnula y desmoronamiento de la placa ungueal.

Cuando el lecho ungueal está involucrado, puede ocurrir un cambio de color localizado en la uña que se asemeja al color marrón claro del aceite de motor nuevo, el "signo de gota de aceite". Otros hallazgos en el lecho ungueal que se reportan en pacientes con psoriasis incluyen la onicólisis, la hiperqueratosis subungueal y las hemorragias por astillas. La hiperqueratosis subungueal y el engrosamiento de la placa de las uñas pueden confundirse con la onicomycosis.<sup>55</sup>

## Formas Clínicas Propias en Pediatría<sup>1,3,56</sup>

### Psoriasis del Lactante

La serie más grande en niños menores de 2 años es la publicada por Morris et al.<sup>12</sup> Estudian a 345 lactantes menores de 2 años, que representan el 27% de su serie de niños. La manifestación de psoriasis más frecuente en los niños menores de 2 años es la psoriasis del área del pañal que tiene 2 patrones de presentación:

- La psoriasis del pañal localizada con placas eritematosas rojas, brillantes y bien delimitada, localizada en el área del pañal.
- La psoriasis del pañal con diseminación, en el que las lesiones se inician en el área del pañal y, posteriormente, de forma lenta o muy rápida se generalizan.

El diagnóstico de psoriasis del pañal no es fácil. Los datos clínicos como los bordes bien delimitados y los antecedentes familiares son claves para el diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye patologías más frecuentes, como dermatitis seborreica, infección por *Candida albicans* y dermatitis de contacto irritativa. Los cultivos bacterianos y antifúngicos descartan la sobreinfección. Cuando las lesiones se generalizan, debemos diferenciarla de la dermatitis

seborreica, eccema atópico y eccema numular. Muchas veces, el diagnóstico definitivo solo se hace por la evolución de la enfermedad con los años.

### Psoriasis congénita

De forma excepcional, se describen casos de psoriasis congénita, presentándose como psoriasis en placa, pustulosa o incluso con afectación generalizada o eritrodermia neonatal. La psoriasis era la causa de eritrodermia en el 4% de los casos de una serie de 51 lactantes de menos de un año de vida.<sup>57</sup> Presenta algunos rasgos peculiares, como la ausencia de antecedentes familiares o que las lesiones suelen respetar el área del pañal. Se han descrito casos con lesiones de morfología lineal siguiendo las líneas de Blaschko, expresión clínica de mosaicismo cutáneo. Es un cuadro grave que se acompaña de fiebre mal estado general y riesgo de alteración del equilibrio hidroelectrolítico e infección. El diagnóstico no es fácil y el diagnóstico diferencial debe incluir las múltiples causas de eritrodermia en esta edad, sobre todo ictiosis, inmunodeficiencia, Síndrome de Netherton, dermatitis atópica, dermatitis seborreica y síndrome de piel escaldada estafilocócica. Como se ha dicho, se han descrito casos neonatales de eritrodermia de forma excepcional, y plantean problemas de diagnóstico diferencial con otras formas de eritrodermia neonatal, sobre todo con las ictiosis congénitas autosómicas recesivas. Una historia familiar de psoriasis, la presencia

de áreas de piel no afecta y la ausencia de ectropión o eclabium son datos clínicos a favor de psoriasis y en contra del diagnóstico de ictiosis. Las lesiones hiperqueratósicas en cuero cabelludo y la onicopatía pueden ayudar al diagnóstico.

La psoriasis en el niño y adolescente es similar a la presentación del adulto. Las formas de presentación son:<sup>56</sup>

- Psoriasis en placas clásica.
- Psoriasis en gotas.
- Solapamiento eccema-psoriasis (eccema-psoriasis overlap).

#### Psoriasis en placas

Es la forma más frecuente de presentación, entre 34-84% según las series. Las lesiones son placas eritematosas muy bien definidas de diferentes tamaños con una escama gris plateada. Al retirar la escama por rascado, se observa una superficie húmeda con un piqueteado hemorrágico muy característico (signo del rocío hemorrágico de Auspitz). Las lesiones se distribuyen simétricamente, afectando a las

superficies de extensión de codos, rodillas y tronco. Generalmente, las placas tienden a ser más pequeñas y con una descamación más fina que en los adultos.

Las lesiones pueden afectar exclusivamente al cuero cabelludo. El fenómeno isomórfico (fenómeno de Koebner), consistente en el desarrollo de lesiones psoriásicas nuevas en los sitios de traumatismo cutáneo varios días después del episodio traumático. Un anillo hipopigmentado (anillo de Woronoff) que rodea a las lesiones psoriásicas individuales puede ocasionalmente verse y aunque su patogernia no está bien establecida, puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El diagnóstico diferencial de la psoriasis en placas incluye: dermatitis atópica, eccema numular, pitiriasis rubra pilaris, liquen plano. La afectación palmo-plantar habrá que diferenciarla del eccema de contacto y queratodermias.

#### Psoriasis en gotas

Esta forma es muy frecuente en niños y adultos jóvenes. La erupción tiene un inicio brusco frecuentemente precedida por enfermedad intercurrente, generalmente una faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes* y más raramente por una dermatitis perianal estreptocócica. Es una erupción de pequeñas pápulas eritematodescamativas, de 2-10 mm, de distribución generalizada, afectando al tronco y la raíz de extremidades. Puede afectar la cara y el cuero cabelludo, pero respeta palmas y plantas. El brote persiste 3-4 meses y remite espontáneamente. Es una forma de buen pronóstico, aunque a veces

puede haber recidivas. El diagnóstico diferencial incluye la pitiriasis rosada de Gibert, pitiriasis versicolor, tiñas corporales múltiples y reacciones dermatofitides, eccemas numulares, pitiriasis rubra pilaris y el liquen plano.

#### Solapamiento psoriasis-eccema

Representa una forma de presentación típica de la edad pediátrica. Un 5% de los casos de los casos de psoriasis en esta edad tienen una clínica de solapamiento psoriasis-eccema, con una erupción que muestra características de eccema y de psoriasis, siendo muchas veces el diagnóstico diferencial muy difícil.

#### Psoriasis pustulosa

Es rara y menos frecuente que en los adultos. Se describen 4 formas de presentación: la psoriasis pustulosa anular, que es la más frecuente, la psoriasis pustulosa palmo-plantar, la acrodermatitis pustulosa de Hallopeau y la psoriasis pustulosa generalizada que se presenta en forma de eritrodermia generalizada con pústulas difusas en toda la superficie. Esta forma generalizada es un cuadro muy grave que se acompaña de fiebre y afectación del estado general, y que puede precisar ingreso hospitalario.

La psoriasis pustulosa, también rara, puede ser localizada o generalizada. La localizada en áreas intertriginosas, sobre todo cuello, en niños de pocos meses con buen estado general, es infrecuente, pero puede confundirse con una infección bacteriana o candidiásica. Las formas generalizadas se presentan de forma aguda con: fiebre, irritabilidad, malestar general y erupción de pústulas de base eritematosa, que pueden adoptar una morfología anular, con mayor frecuencia en la infancia; presentan un curso fluctuante, con remisiones y exacerbaciones.

El diagnóstico diferencial de la psoriasis pustulosa generalizada se establece con: infecciones (virales, bacterianas, fúngicas), dermatitis atópica o seborreica con sobreinfección secundaria, la pustulosis exantemática aguda generalizada, la acrodermatitis enteropática, la foliculitis pustulosa eosinofílica, el eritema tóxico, la melanosis pustulosa neonatal transitoria y, también, con dos enfermedades autoinflamatorias autosómico recesivas de reciente descripción: la deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 1 (DIRA en su acrónimo inglés) y la deficiencia del antagonista del receptor de la interleucina 36 (DITRA).<sup>58</sup> DIRA se presenta en las primeras semanas de vida con: inflamación sistémica, erupción cutánea pustulosa y osteomielitis multifocal. Sin tratamiento la evolución es fatal, sin embargo, con el empleo del antagonista recombinante humano de la interleucina 1 (anakinra) se consigue el control de



la inflamación. Los pacientes con DITRA presentan brotes desde la infancia de lesiones pustulosas con fiebre, desencadenados, en ocasiones, por infecciones intercurrentes, o en adultos por cambios hormonales (embarazo, menstruación).

### Psoriasis del cuero cabelludo

La afectación del cuero cabelludo es frecuente de forma aislada o asociada a otras lesiones desde el 11% hasta el 48% según las series. La presentación es variable: desde formas muy leves con escamas muy finas hasta formas más graves con placas hiperqueratósicas muy gruesas que cubren toda la cabeza. Las lesiones son placas eritematosas con escama gruesa, blanco-plateadas, que son más frecuentes en la zona occipital. Las lesiones pueden extenderse más allá de la línea de implantación del pelo. Puede ser muy pruriginosa. A veces, se presenta como placas de escamas amiantáceas: pitiriasis amiantácea o “falsa tiña”, que pueden ser únicas o extenderse por todo el cuero cabelludo. A veces, se acompaña de pérdida del pelo que volverá a crecer lentamente si se trata de forma adecuada. El diagnóstico diferencial más importante en los niños es la tiña capitis.

## Psoriasis facial

Las lesiones en la cara son más frecuentes en niños que en adultos, variando desde el 18 al 46% de los casos. Es posible que en países con mayor exposición solar las lesiones en cara sean menos comunes. Los niños tienen placas eritematosas bien delimitadas y simétricas en las mejillas. Un sitio muy característico es debajo de los ojos. Las lesiones están mejor delimitadas que en el eccema, son anulares y son menos pruriginosas. La psoriasis facial puede ser la única manifestación en un 4% de los pacientes pediátricos. Cuando aparecen como únicas lesiones es difícil el diagnóstico de psoriasis.

## Psoriasis invertida o psoriasis flexural

Esta forma predomina o es exclusiva de áreas flexurales (genitales, axilas, perianal, inguinal, periumbilical). Aparece en un 9% de los casos de psoriasis pediátrica. Las lesiones en los pliegues son placas eritematosas bien delimitadas sin descamación. La humedad y maceración puede facilitar las infecciones bacterianas (sobre todo estreptocócicas) o fúngicas (por *Candida albicans*) y modificar o agravar la psoriasis en dicha localización. El diagnóstico diferencial incluye los intertrigos bacterianos y candidiásicos, el eritrasma y la tiña corporis.

### Psoriasis ungueal

Se pueden observar alteraciones ungueales, pero menos frecuentes que en adultos (7-40%). El "pitting ungueal" o punteado ungueal con depresiones mínimas afectado una o varias uñas es la lesión más frecuente. Otros cambios descritos incluyen: estriación longitudinal, hiperqueratosis subungueal, onicólisis y leuconiquia. En los casos con artropatía psoriásica, el hallazgo más común es el punteado o las estriaciones longitudinales. El diagnóstico diferencial incluye onicomycosis, liquen plano y pitiriasis rubra pilaris. Es aconsejable realizar cultivos microbiológicos para descartar una infección fúngica.

### Lesiones mucosas

Se describen en el 5 % de los niños. Las lesiones son placas eritematosas en la mucosa oral, genital (vulva, pene). Otra forma de presentación es una lengua geográfica. La lengua geográfica puede producir sensación de quemazón o prurito tras contacto con ciertos alimentos como los cítricos.

## Artropatía psoriásica

Se desarrolla muy raramente en la edad pediátrica, aunque en el adulto alcanza una cifra de hasta 10%. Se inicia entre los 7 y los 14 años. En el 80%, las lesiones cutáneas preceden a la artritis. Comienza habitualmente como una enfermedad oligoarticular afectando a las articulaciones metacarpofalángicas, a las interfalángicas proximales o al esqueleto axial. Es importante un diagnóstico precoz para evitar la destrucción articular.

## Comorbilidades

En los adultos, se conoce bien la relación entre psoriasis e inflamación sistémica y la asociación con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Los pacientes con psoriasis menores de 20 años presentan una mayor incidencia síndrome metabólico y artritis reumatoide y enfermedad de Crohn.<sup>16</sup> El síndrome metabólico con hiperlipidemia, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y sobrepeso supone un riesgo de enfermedad cardiovascular para los niños con psoriasis, por lo que es necesario ofrecer medidas de prevención para este grupo de pacientes.<sup>59</sup> Los niños y los adolescentes con psoriasis tienen más ansiedad, depresión y trastornos psiquiátricos. Los niños con psoriasis moderada-grave tienen un compromiso de

la calidad de vida igual que los niños con otras enfermedades crónicas como el asma, artritis y diabetes.<sup>60</sup>

## Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico, basados en la morfología y distribución de las lesiones; la existencia de antecedentes familiares es un dato también de apoyo al diagnóstico. En casos dudosos de amplio diagnóstico diferencial, se realizará biopsia cutánea de una lesión para estudio histopatológico. La histopatología también dependerá del estadio evolutivo y la zona biopsiada; en su forma típica, una lesión activa mostrará una epidermis acantósica con crestas alargadas de forma regular en maza y adelgazamiento suprapapilar, paraqueratosis con ausencia de granulosa, exocitosis de neutrófilos en la epidermis (pústulas espongiiformes de Kogoj y microabscesos de Munro-Sabouraud). En dermis, dilatación vascular e infiltrado inflamatorio mononuclear. Estas características pueden variar dependiendo del sitio de la biopsia, el subtipo de psoriasis y si el niño ha sido tratado con tratamiento tópico o sistémico. Dado que el diagnóstico es usualmente hecho en la base de la morfología y la distribución, una biopsia es virtualmente nunca realizada, especialmente no en niños. En casos atípicos en los que el diagnóstico debe ser corroborado, idealmente se debe suspender el tratamiento tópico antes de la biopsia para evitar alterar los hallazgos histológicos.<sup>61</sup>

La dermoscopia se ha vuelto una herramienta diagnóstica estándar en Dermatología. Aunque esta técnica permite la visualización de estructuras morfológicas invisibles a la visualización directa, no es tan comúnmente utilizado en el diagnóstico de psoriasis. Lallas et al.<sup>62</sup> sugirieron que la dermoscopia puede distinguir entre psoriasis y otras condiciones dermatológicas como dermatitis. Hallazgos dermatoscópicos característicos en una placa de psoriasis son los vasos punteados distribuidos regularmente sobre un fondo rosado y escamas blanquecinas superficiales difusas. Se requiere de más estudios para determinar el valor agregado de la dermoscopia en el diagnóstico y predicción de respuesta al tratamiento.

Otras exploraciones complementarias solo estarán indicadas en casos seleccionados (p. ej.: estudio radiológico y analítica con reactantes de fase aguda y factor reumatoide, si sospecha de artropatía).

## Diagnóstico Diferencial

Dependiendo de la morfología y topografía de las lesiones, habría que descartar otras enfermedades frecuentes, según los tipos de psoriasis:<sup>29</sup>

### Psoriasis en placa

Dermatitis atópica, Tiña corporis, Eccema numular, Pitiriasis rubra pilaris, Pitiriasis alba, Lupus neonatal.

### Psoriasis en gotas

Pitiriasis rosada, Tiña corporis, Pitiriasis rubra pilaris, Toxicodermia, Pitiriasis liquenoide, Sífilis secundaria.

### Psoriasis del pañal

Dermatitis irritativa, Dermatitis seborreica, Candidosis del pañal, Dermatitis de contacto.

### Psoriasis Invertida o Flexural

Dermatitis irritativa, Dermatitis seborreica, Candidosis del pañal, Dermatitis de contacto.



Psoriasis del cuero cabelludo

Dermatitis seborreica, Tiña capitis, Dermatitis atópica.

Psoriasis Eritrodérmica

Eritrodermias congénitas (Ictiosis, Netherton, inmunodeficiencias), Dermatitis atópica, Pitiriasis rubra pilaris, Linfoma cutáneo de células T, Síndrome de la piel escaldada estafilocócica.

Psoriasis Pustulosa

Patología infecciosa (tiñas, candidiosis, bacterianas), Eccema dishidrótico, Melanosis pustulosa.

Psoriasis Ungueal

Onicomycosis, Liquen plano, Pitiriasis rubra pilaris.

## Tratamiento

Antes del descubrimiento de la actual generación de antagonistas inmunes dirigidos, la psoriasis leve se trató con una serie de fármacos tópicos, y la psoriasis grave, que es demasiado extensa para tratar con tópicos, se trató con metotrexato o ciclosporina (fármacos que tienen una toxicidad significativa cuando se administran crónicamente) o con fototerapia NB-UVB / PUVA (banda ultravioleta B / psoraleno Ultravioleta A) terapia de luz. El tratamiento PUVA expone la piel tanto al psoraleno como a la luz UVA, que fotoactiva el psoraleno para ligar de forma cruzada el ADN. Este tratamiento es altamente mutagénico y ha conducido a daños en la piel y altos niveles de cáncer de piel, incluyendo melanomas. Por la toxicidad acumulada asociada con los tratamientos de la psoriasis, el tratamiento de la enfermedad durante años implicó la "Terapia de rotación", en la cual los agentes disponibles fueron encendidos y apagados, a veces con variable éxito. El desarrollo de enfoques eficaces y menos tóxicos para tratar la psoriasis fue inicialmente limitado por la opinión de que era una enfermedad de crecimiento desregulado de las células epiteliales de la piel (queratinocitos). Sin embargo, a finales de los años noventa, se hizo evidente que las lesiones de la psoriasis se infiltran consistentemente por Linfocitos T y estudios clínicos mostraron que una serie de antagonistas

inmunes biológicos tempranos podrían revertir completamente la enfermedad, incluyendo el crecimiento aberrante de queratinocitos.<sup>36</sup>

Esto cambió la visión de la patogénesis, a la de una enfermedad mediada por células T, siendo los cambios de la piel reactivos y reversibles si las células T eran suficientemente inhibidas. La primera generación de fármacos biológicos dirigidos a inmunidad para tratar la psoriasis comprendían alefacept y efalizumab, que fueron aprobados por el Food and Drugs Administration (FDA) en 2003. Ambos agentes eran agentes dirigidos a la inmunidad "amplios" de propiedades de agotamiento de las células T o propiedades inmunosupresoras, y estos agentes se reemplazaron posteriormente medicamentos dirigidos a inmunidad de rango más "estrecho" que suprimen sólo subconjuntos de células T y por lo tanto fueron más eficaces y seguros para el tratamiento de enfermedades a largo plazo.<sup>36</sup>

Las opciones terapéuticas disponibles en los niños son básicamente las mismas que en los adultos, pero el tratamiento de la psoriasis infantil tiene 3 aspectos peculiares que lo identifican:<sup>56</sup>

- El manejo de una enfermedad crónica de por vida.
- Las limitaciones de las opciones terapéuticas que impone la edad del paciente.
- Ausencia de guías de manejo universalmente aceptadas en los niños.

El manejo estará influido por ser una enfermedad que influye en la calidad de vida del niño y en el desarrollo psicosocial, tan importante en la edad escolar y adolescencia. La elección del tratamiento en el niño debe ser personalizado en función del:

- Paciente (edad, sexo, grado de aceptación de la enfermedad, afectación de la calidad de vida, de las relaciones sociales).
- Características de la enfermedad (forma de presentación y severidad).
- Entorno social (grado de aceptación y preocupación, nivel cultural de la familia, ingresos económicos, facilidad de desplazamiento al hospital).

Para definir la gravedad de la enfermedad, se utilizan diferentes escalas: Psoriasis Area Severity Index (PASI), Body Surface Area (BSA), Physicians Global Assessment (PGA), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) y Dermatology Life Quality Index (DLQI). En adultos, se considera una psoriasis moderada-grave cuando el PASI, BSA y DLQI presentan un valor igual o mayor a 10, regla que puede ser empleada también en niños.<sup>56</sup>

El carácter crónico y recidivante del proceso y la carencia de un tratamiento etiológico pueden desalentar al paciente y a la familia y conducir a una pobre adherencia terapéutica, por lo que es importante transmitir una actitud positiva,

explicando las bases fisiopatológicas del tratamiento de forma adecuada a sus posibilidades de comprensión, además de enseñar a evitar los factores desencadenantes. Debe procurarse que el tratamiento sea lo más simple, y que el niño aprenda como un juego el tratamiento cotidiano de su enfermedad y, siempre que sea posible, lo lleve a cabo de forma independiente de los padres, pero supervisada por ellos.

Pero a la dificultad terapéutica que la enfermedad supone, se unen las limitaciones de la edad: no existen guías estandarizadas para el manejo de la psoriasis en niños y adolescentes, no se han realizado ensayos clínicos controlados en los niños y existen

limitaciones en las distintas terapias, que se emplean con pautas extrapoladas de las admitidas en adultos. El tratamiento se basa en series o casos de pacientes publicadas, extrapolación de guías terapéuticas de adultos, opiniones de expertos y la experiencia con estos fármacos en otros procesos pediátricos.<sup>63-66</sup>

Distinguiremos dos formas de tratamiento de la psoriasis infantil: tópico y sistémico. El tópico, indicado en las formas leves-moderadas, la mayoría de los casos, debe ser lo bastante potente para producir un efecto rápido, lo que acorta la duración total del tratamiento y consigue un refuerzo positivo que aumenta el cumplimiento. El tratamiento sistémico debe limitarse a las formas moderadas-graves y rebeldes de psoriasis en placas extensas, las psoriasis

eritrodérmica, la pustulosa o la artropática, de curso más agresivo, aunque también, en ocasiones, se emplea cuando existe un importante impacto psicosocial por la topografía lesional (cara, palmo-plantar, flexural), esto es, presentan un DLQI alto con un PASI/BSA bajo. Para aumentar la eficacia y reducir la toxicidad, se pueden combinar tratamientos tópicos, sistémicos y la fototerapia, siempre valorando el riesgo/beneficio de esa asociación y la posibilidad de interacciones eventualmente nocivas.<sup>29</sup>

Los tratamientos tópicos están indicados en las formas leves-moderadas y la fototerapia, y tratamientos sistémicos para formas moderadas-graves.<sup>26,29,56,63</sup>

El tratamiento tópico incluye el empleo de emolientes y queratolíticos, corticoides, análogos de la vitamina D o la antralina; también, se han empleado los inhibidores tópicos de la calcineurina. Es importante el empleo durante tiempos limitados y la rotación entre los distintos tratamientos para mantener eficacia y limitar los efectos secundarios.<sup>63-65</sup>

Los emolientes e hidratantes son tratamientos adyuvantes para el control de la descamación y alivio del prurito si lo hubiera. Es indispensable su empleo regular, al menos una vez al día. En formas leves, el uso regular de emolientes y helioterapia, evitando la sobreexposición puede ser suficiente. Se emplean,

también, en lesiones con descamación más intensa, hiperqueratósicas, los queratolíticos, como la urea (10-20%) o el ácido salicílico (3-5%), aunque este último debe evitarse en niños menores de 2 años por el riesgo de absorción y toxicidad sistémica (salicilismo). Útiles en las placas y en cuero cabelludo para lesiones muy hiperqueratósicas.

Los corticoides tópicos son el tratamiento empleado con mayor frecuencia por su efecto antiinflamatorio y antipruriginoso. La formulación empleada y la potencia dependerá de la zona a tratar y el tipo de lesión. En la cara, los pliegues y la zona del pañal, se emplearán corticoides de baja potencia; mientras que, en el resto del cuerpo se pueden usar de mediana o, incluso en palmas y plantas, de alta potencia. La formulación será en pomadas y cremas, mientras que en el cuero cabelludo se indicarán lociones, geles o espumas, aplicados por la noche y acompañadas de champús con derivados del alquitrán. Se han usado también en cura oclusiva para aumentar la potencia, siempre bajo control estricto, pues también aumenta el riesgo de efectos secundarios. Mometasona y alclometasona están aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América para uso en población pediátrica mayor de 2 años (mometasona) y mayor de 1 año (alclometasona). El tratamiento de psoriasis facial e intertriginosa requiere limitar la potencia a clase VII o VI con seguimiento apropiado. La humedad y oclusión en el área del pañal lleva a altas

tasas de absorción percutánea y se necesita más precaución con el uso de esteroides tópicos en pacientes con pañal. Si es necesario, solo se debe utilizar esteroide tópico de baja potencia y prescritos en periodos cortos, menos de una semana. Su empleo en cortos periodos de tiempo, con una formulación y potencia adecuada, evitarán los efectos adversos locales (atrofia cutánea, taquifilaxia, erupciones acneiformes, dermatitis periorificial). Solo si se aplican en áreas extensas y largos periodos, existe riesgo de absorción y efectos secundarios sistémicos.<sup>67</sup>

Los derivados tópicos de la vitamina D tienen una acción antiinflamatoria e inhiben la proliferación epidérmica y, aunque han sido evaluados en el tratamiento de la psoriasis pediátrica, mostrando un buen perfil de eficacia y seguridad, no está aprobado su uso en ficha técnica y no se recomienda su empleo en menores de 6 años.<sup>69,70</sup> Debe emplearse en pauta intermitente, rotando con otros tratamientos tópicos de forma periódica, y en lesiones no muy extensas, pues la dosis máxima semanal es de 50 g del producto (2,5 mg de calcipotriol) en niños de 6 a 12 años, y 75 g (3,75 mg de calcipotriol) en mayores de 12 años. Es irritante, sobre todo en cara y pliegues; para disminuir la irritación, hay preparados en los que se combina con un corticoide tópico.



El tazaroteno es un retinoide comercializado en gel al 0,05 y 1%, pero no se ha comprobado su seguridad y eficacia en menores de 18 años. Irritante, se emplea en placas gruesas aisladas, iniciando de forma lenta con incrementos graduales en la frecuencia de aplicación. El tazaroteno es un retinoide tópico que se une a la familia de receptores del ácido retinoico, subsecuentemente llevando a la disminución de la proliferación de los queratinocitos. Está aprobado para su uso en mayores de 12 años por la FDA. Por el riesgo potencial de absorción transepidérmica y teratogénesis se debe prescribir con precaución en adolescentes mujeres.<sup>67</sup>

La antralina es un derivado del antraceno con acción queratolítica y queratoplástica y efectos antiinflamatorios. Se emplea a concentraciones de 0,1 al 2% en terapia de contacto corta (aplicar durante 15-30 minutos y retirar después), en placas gruesas y no muy numerosas, con mucha descamación, nunca en cara o pliegues, ni en lesiones pustulosas. La irritación y lo engorroso de su empleo (mancha la ropa y la piel) limitan su uso. La antralina es segura y eficaz, sin embargo no está aprobada para su uso en niños por la FDA.<sup>67</sup>

Las breas son un tratamiento clásico, utilizado por más de un siglo, aunque las restricciones en la concentración empleada por sus potenciales efectos carcinogénicos a largo plazo, que manchan la ropa y sus propiedades

organolépticas (mal olor), también limitan su uso a champús al 1-5% o preparados para añadir al baño en psoriasis extensas por su efecto calmante y reductor. Su mecanismo de acción no es bien comprendido, pero se postula que inhibe la proliferación del queratinocito y corrige la diferenciación del queratinocito en la psoriasis. En 2009 la FDA aprobó una solución detergente al 2% para el tratamiento de la psoriasis, este producto es más elegante que las preparaciones de brea convencionales y se vende sin receta médica. El potencial carcinogénico con el uso a largo plazo de la brea no está totalmente comprendido, sin embargo la Fundación Nacional de Psoriasis de los Estados Unidos de América y la FDA aprobaron las preparaciones de brea de baja concentración (0.5-5%) como seguros y costo efectivos como agentes de segunda línea en el tratamiento de psoriasis. Los pacientes deben ser educados en la naturaleza fotosensibilizante de los derivados de brea.<sup>67</sup>

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (pimecrólimus, tacrólimus), aunque no aprobados en esta indicación, pueden resultar de utilidad en cara o pliegues, donde el empleo prolongado de corticoides comporta un mayor riesgo de efectos secundarios locales. Han sido estudiados en niños con psoriasis, pero esta indicación no está aprobada en ficha técnica. Su gran ventaja sobre los corticoides es que no producen atrofia cutánea.

El tratamiento sistémico, con las indicaciones antes recogidas, incluye: los retinoides, la ciclosporina, el metotrexato o la fototerapia (ultravioleta B de banda estrecha), además de los recientemente aprobados en Europa, tratamientos biológicos (etanercept, adalimumab)<sup>29,63,64</sup> No hay terapia sistémica aprobada por la FDA para su uso en psoriasis en edad pediátrica.<sup>67</sup> La información recopilada de el uso de estas terapias en ensayos clínicos, reportes de casos y en el tratamiento de otras enfermedades que afectan la población pediátrica ha proporcionado un entendimiento preliminar de la eficacia y eventos adversos potenciales. En general los medicamentos usados para psoriasis moderada o severa en adultos valen la pena ser considerados para la población pediátrica.

El documento de consenso para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos del Grupo Español de Psoriasis recomienda iniciar tratamiento sistémico con fármacos clásicos o biológicos en psoriasis moderada-grave en las siguientes situaciones:<sup>65</sup>

1. No controlable con tratamiento tópico.
2. Formas extensas (BSA 5-10%, PASI  $\geq$  10).
3. Cuando aparece empeoramiento rápido.
4. Cuando existe compromiso de áreas visibles.

5. Cuando hay limitación funcional (palmoplantar, genital).
6. Cuando hay percepción de gravedad subjetiva (DLQI > 10).
7. Eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa.
8. Asociada a artropatía psoriásica.

El tratamiento biológico está indicado en pacientes con psoriasis moderada-grave que no responden, presentan alguna contraindicación y/o intolerancia, efectos secundarios o toxicidad (aguda o por dosis acumuladas) a los tratamientos sistémicos clásicos, incluyendo: acitretina, metotrexato, ciclosporina o fototerapia.

La fototerapia debe considerarse en niños mayores que no han respondido a tratamientos tópicos, con psoriasis moderada-grave, con BSA mayor de 15-20%, o localizaciones especiales con gran repercusión funcional (psoriasis palmo-plantar). Existen tres modalidades: ultravioleta B (UVB) de banda estrecha (311-313 nm), UVB de banda ancha (290-320 nm) y administración oral o aplicación tópica de psoraleno seguido de exposición a ultravioleta A (UVA, 320-400 nm; psoraleno + UVA = PUVA). La PUVA es otra opción para niños con psoriasis severa, teniendo en cuenta que los psoralenos deben ser prescritos para niños mayores de 12 años que pesen más de 45kg.<sup>67</sup> La pauta más eficaz y segura es el UVB de banda estrecha, modalidad con buen perfil de seguridad comparado con

los tratamientos sistémicos clásicos y especialmente eficaz en la psoriasis en gotas o en placa, con un aclaramiento lesional más rápido que con el empleo de otras formas de fototerapia.

Los efectos secundarios a corto plazo se relacionan con un exceso de radiación (eritema, prurito, xerosis), mientras que la seguridad a largo plazo no se ha estudiado en niños. Es conocido el aumento del riesgo de carcinogénesis cutáneo y envejecimiento prematuro asociado a la fototerapia, sobre todo, cuando alcanzan una dosis acumulada alta (1.500-2.000 J/cm<sup>2</sup>), aunque esta dosis es muy superior a la media acumulada que se suele alcanzar en la práctica clínica (40-45 J/cm<sup>2</sup>). Aunque en adultos, existen publicaciones con UVB de banda estrecha que indican que ese riesgo no está aumentado, estos datos no son extrapolables a la población pediátrica, por lo que debe limitarse a pacientes seleccionados y siempre con el menor número de sesiones para alcanzar el aclaramiento.<sup>66,68</sup> En general, no suele emplearse en menores de 10 años, y el desplazamiento al hospital para las sesiones supone una limitación para su indicación en ciertos casos.

Los retinoides orales actúan sobre el metabolismo celular y la diferenciación epidérmica. El mecanismo de acción exacto de la acitretina no se entiende bien, pero se cree que modula proliferación y diferenciación, y tienen propiedades

inmunomoduladoras y actividad antiinflamatoria. La acitretina es un tratamiento sistémico clásico y el que se indica con mayor frecuencia y aunque la ficha técnica del producto no recomienda su uso en niños, más de dos décadas de empleo avalan su uso en casos concretos, con una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día, que se ajustará según respuesta (0,25-1 mg/kg/día), buscando siempre la menor dosis y el menor tiempo de tratamiento posible. Sus efectos adversos son dosis dependiente e incluyen: xerosis, mucositis, queilitis, fragilidad cutánea, epistaxis, blefaroconjuntivitis y alteración del perfil lipídico, entre otros. Importante en la infancia son los posibles efectos secundarios osteoarticulares (cierre prematuro de las epífisis, hiperostosis esqueléticas, calcificación extraósea), relacionados sobre todo con tratamientos prolongados a dosis altas, como cuando se emplean en trastornos de la queratinización; se recomienda realizar un estudio de serie ósea pretratamiento y repetir cada 12-18 meses, aunque en pacientes psoriásicos, no se llegan a alcanzar periodos de tratamiento continuo tan largos. Son fármacos teratógenos, aconsejándose una anticoncepción eficaz desde un mes antes de iniciar el tratamiento hasta 3 años después de haberlo terminado, lo que habrá que considerar cuando se indica en adolescentes, por lo tanto, la acitretina puede ser muy poco práctica y desaconsejable para las niñas y las mujeres en edad fértil.<sup>67</sup>

La ciclosporina, fármaco inmunosupresor mediante la inhibición de los linfocitos T y citocinas pro-inflamatorias, está aprobada en España para psoriasis en adultos, pero también se ha empleado en niños, aunque las evidencias son más limitadas. Presenta como ventaja, su rapidez de acción. Se emplea a la menor dosis posible y el menor tiempo, no superior a tres meses. Debe evitarse el empleo conjunto de fototerapia y evitar exposición solar, al aumentar el riesgo de cáncer cutáneo.

La ciclosporina es un inhibidor de calcineurina que inhibe la producción de IL-2 un potente estimulador de las células T. La ciclosporina está aprobada para el uso en psoriasis en adultos y se ha usado en una variedad de usos “off-label” en la población pediátrica incluyendo dermatitis atópica, artritis idiopática juvenil, púrpura de Henoch-Schonlein y polimiositis-dermatomiositis. Hay reportes de casos que demostraron éxito en psoriasis en la población pediátrica.<sup>67</sup> La ciclosporina logra limpiar las lesiones de psoriasis de forma significativa a una dosis 3-3.5 mg/kg/día por períodos de 4 a 6 semanas. También se han reportado casos severos de psoriasis pustular generalizada tratados con Ciclosporina. En adultos, la ciclosporina está aprobada para un año de uso continuo, siendo muy útil para el tratamiento de las exacerbaciones; pero el riesgo de la toxicidad renal y la hipertensión deben ser monitoreadas cuando se tratan a niños.

El metotrexato, inhibidor de la dihidrofolato reductasa que interfiere con la síntesis de ADN, se ha empleado en el tratamiento de la psoriasis grave desde hace más de 50 años. Para muchos autores, sería el tratamiento sistémico de primera elección para psoriasis moderada-grave que no responde a fototerapia o esta contraindicada. No se ha establecido la eficacia y seguridad de este fármaco en la infancia, aunque se utiliza en tratamientos oncológicos y en otros procesos dermatológicos, como la morfea o la alopecia areata. Se administra en dosis semanales de 0,2- 0,4 mg/ kg, con buenas respuestas en 10-12 semanas. Los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, mientras que los graves, como la hepatotoxicidad, neumonitis o depresión de la médula ósea, son raros. El tratamiento intermitente disminuye la posibilidad de daño hepático y se considera una de las terapias sistémicas de primera línea, con una monitorización adecuada de sus efectos secundarios clínicos y analíticos.

El metotrexato está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en adultos, artritis reumatoidea, varias enfermedades neoplásicas y en niños para artritis idiopática juvenil, comenzando con 10 mg/m<sup>2</sup> por vía oral o intramuscular. No rara vez, la psoriasis pediátrica grave se trata con Metotrexato. En la psoriasis pediátrica, la dosis de 0,2-0,4 mg / kg ha resultado ser una dosis efectiva. El monitoreo de los laboratorios deben parecerse al monitoreo en adultos. Algunos estudios han demostrado la efectividad del metotrexato en la población



pediátrica para la psoriasis. Un estudio demostró que el 83% de los niños en un pequeño ensayo retrospectivo mostraron buenos a excelentes respuestas con el metotrexato. La mayoría de los pacientes mejora dentro de las primeras 12 semanas de terapia, mientras que un 24% adicional requirió un ajuste de la dosis antes de presentar mejoría. En las poblaciones adultas, a menudo se añade metotrexato a la terapia biológica en la población adulta; sin embargo en niños, no existen datos que apoyen este tratamiento, aunque la combinación de terapia biológica con metotrexato puede aumentar y perpetúan la eficacia reduciendo el aclaramiento de los biológicos y previniendo la inmunogenicidad.<sup>67</sup>

Los tratamientos biológicos incluyen, de acuerdo con su mecanismo de acción: los anti-factor de necrosis tumoral (antiTNF: etanercept, adalimumab e infliximab), los inhibidores de la interleucina 12-23 (ustekinumab) y los inhibidores de la interleucina 17 (secukinumab).<sup>65</sup>

Actualmente, no existen productos biológicos aprobados para el tratamiento de psoriasis moderada a severa en niños en los Estados Unidos; sin embargo, tres inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)  $-\alpha$  tienen aprobación por la FDA para su uso en niños para otras condiciones: Etanercept, para niños de 2 años y mayores con artritis idiopática juvenil, Infliximab para la enfermedad de Crohn en niños de más de 6 años, y adalimumab para artritis idiopática juvenil

en niños mayores de 4 años. Cuando se utiliza la terapia biológica “off-label” para el tratamiento de la psoriasis, los autores a menudo siguen las recomendaciones de la dosificación de la FDA para población pediátrica en otras enfermedades. Para los adolescentes, los autores usan la dosis y la frecuencia de adultos recomendadas por la FDA para las terapias biológicas.<sup>67</sup>

Etanercept tiene los datos a más largo plazo para apoyar su uso en la población pediátrica. Un estudio de 48 semanas incluyó a 211 pacientes de 4 a 17 años. Cuando se comparó con placebo, los niños tratados con etanercept demostraron superar a los que recibieron un placebo. Se produjeron cuatro eventos adversos graves entre los pacientes, incluyendo tres infecciones que resolvieron sin secuelas. Dado su perfil de eficacia y seguridad, el etanercept puede considerarse una terapia de primera línea para pacientes de psoriasis refractaria en placas en niños.<sup>71</sup>

Adalimumab fue aprobado en 2008 para artritis idiopática juvenil en pacientes  $\geq 4$  años. Los efectos adversos en los niños son similares a los observados en adultos y en los observados con la terapia con etanercept. Cuando se tratan pacientes pediátricos, los autores tienden a usar la dosis de adultos (40 mg cada dos semanas) para la psoriasis.<sup>72</sup>

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico para infusión por vía intravenosa dirigido contra TNF- $\alpha$ . Estudios de infliximab en la enfermedad de Crohn en 112 pacientes de 6-17 años demostraron buena eficacia, con una tasa de respuesta del 88,4% y una tasa de remisión de 58,9%.<sup>73</sup> Los eventos adversos incluyeron neumonía, herpes zóster y abscesos. Estudios en pacientes adultos con psoriasis moderada o severa demuestran una eficiencia sin igual. El Infliximab debe reservarse para los niños gravemente afectados que fallan para responder a otras modalidades, incluyendo etanercept y adalimumab. La dosificación y frecuencia de infliximab para pacientes pediátricos es igual a la de los adultos.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> completamente humano que se une a la subunidad p40 común de IL-12 e IL-23. El uso de ustekinumab en niños está mal descrito en la literatura; No existen grandes estudios controlados para esta población tratada; sin embargo, los autores han utilizado Ustekinumab exitosamente y con seguridad para niños entre 8 y 17 años de edad en 5 pacientes con la dosis estándar de 45 o 90 mg administrados basados en el peso del paciente.<sup>67</sup>

Como en los adultos, las terapias de psoriasis para niños y adolescentes son indefinidas en duración, y la terapia continua (ininterrumpida) con cualquier

medicación eficaz debe ser la meta; sin embargo, los pacientes que han limpiado las lesiones o casi aclarado las lesiones, usualmente intentan interrupciones en la terapia para evaluar si la gravedad de la enfermedad permanece baja después de que se alcanza la remisión. Los padres deben ser informados de que las recaídas son comunes cuando se suspende el tratamiento efectivo.<sup>67</sup>

En la psoriasis en gotas, relacionada con procesos infecciosos, es habitual emplear antibióticos orales frente a estreptococo, penicilinas o eritromicina en caso de alergia a betalactámicos, aunque no existen estudios controlados en la literatura que apoyen esta práctica, siempre previa realización de cultivo bacteriano y ASO. La amigdalectomía puede ser de utilidad en casos seleccionados, con episodios múltiples postinfecciosos con positividad en los cultivos por streptococo.<sup>74</sup>

Es importante nunca administrar vacunas vivas a los pacientes que están recibiendo agentes inmunosupresores, incluyendo terapias biológicas. Los autores interrumpen rutinariamente estas terapias  $\geq 3$  vidas medias del fármaco que se utiliza antes de administrar la vacuna. Los autores creen que es seguro reanudar la terapia 1 semana después de la administración de la vacuna viva.<sup>67</sup>

## Conclusiones

La psoriasis comienza en la infancia en casi un tercio de los casos y está aumentando en la prevalencia y la incidencia. Representa un 4% de las consultas a un dermatólogo en menores de 16 años.

La psoriasis es una enfermedad inmuno-mediada compleja. Los factores genéticos juegan un papel importante en la susceptibilidad a la psoriasis. El locus de susceptibilidad a la psoriasis (PSORS1) dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en el cromosoma 6p21 se considera el principal determinante genético de esta enfermedad.

La alteración de los componentes del sistema inmune innato y adaptativo, la función de los queratinocitos y la estructura vascular contribuyen a las manifestaciones de esta enfermedad. Las células dendríticas plasmocitoides y mieloides son factores clave en el desarrollo de la inflamación en la psoriasis. El IFN-alfa producido por las células dendríticas plasmocitoides estimula la activación de las células dendríticas mieloides, las cuales contribuyen a la respuesta inmune adaptativa a través de la activación de las células T. La IL-23 y la IL-12 producidas por las células dendríticas mieloides activadas promueven el

desarrollo de células Th<sub>17</sub> y Th<sub>1</sub>, respectivamente. Las células Th<sub>17</sub> parecen jugar un papel importante en la patogénesis de la psoriasis. Los queratinocitos pueden contribuir al inicio de la psoriasis mediante la producción de péptidos antimicrobianos. Las citoquinas que estimulan la activación y proliferación de los queratinocitos conllevan a hiperplasia epidérmica.

El estudio de la fisiopatología de la psoriasis, la caracterización profunda de las vías inmunológicas y las citocinas, ha permitido desarrollar terapias blanco específicas o antagonistas biológicos que son clave en el tratamiento moderno de la psoriasis. Sin embargo, las pruebas sobre la eficacia y seguridad de los tratamiento aún son limitadas y los datos a largo plazo en pacientes pediátricos son inexistentes.

Hay múltiples subtipos clínicos de psoriasis en general (en placa crónica, gutata, pustulosa, facial, eritrodérmica, inversa, de las uñas). Siendo la psoriasis en placa crónica, la presentación más común de la psoriasis en pediatría. Hay formas pediátricas específicas de psoriasis como la forma del lactante y la congénita; y otras más frecuentes en niños que en adultos como la psoriasis en gotas y el traslape eccema-psoriasis.

La psoriasis se ha asociado con múltiples comorbilidades. La psoriasis también se ha asociado con enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades sistémicas como obesidad, diabetes mellitus y artritis reumatoide, además de las implicaciones psicosociales concomitantes.

El diagnóstico de psoriasis puede hacerse por historia clínica y examen físico en la gran mayoría de los casos. Ocasionalmente, es necesaria una biopsia de piel para descartar otras condiciones.

Para la psoriasis leve se recomienda tratamiento tópico; en primera línea: corticoides tópicos, Calcipotriol (solo o asociado a corticoides) y en segunda línea: antralina, brea. Lesiones en la cara y los pliegues: inhibidores de la calcineurina. Corticoides de potencia baja. Cuando hay infección estreptocócica demostrada o brote de lesiones cutáneas con faringitis: antibióticos orales + tratamiento tópico. Se debe valorar la amigdalectomía si hay más de 3 episodios recurrentes con cultivo positivo para estreptococos

En la psoriasis moderada o grave, la primera línea sería: fototerapia. En segunda línea: cuando no es candidato a fototerapia o resultó ineficaz; el tratamiento sistémico clásico (retinoides, metotrexato, ciclosporina) y el tratamiento biológico si no hay respuesta o los tratamientos clásicos están contraindicados;

en primera línea: etanercept y en segunda línea: adalimumab, infliximab, ustekinumab y otros.

El tratamiento global de la enfermedad debería incluir: educación en la enfermedad al niño y a sus padres, identificar, prevenir y tratar los factores desencadenantes, apoyo psicológico, contacto con asociaciones de enfermos, mantener un programa de cuidados de salud: dieta, ejercicio y para mantener un peso adecuado. Muchas veces van a requerir un manejo multidisciplinario con dermatólogos, pediatras, reumatólogos, psiquiatras y psicólogos.

Las ramificaciones psicosociales de la psoriasis moderada a severa requieren tratamiento terapéutico temprano, apropiado y a menudo agresivo. Es importante destacar que, aunque todas las terapias se consideran "fuera de etiqueta" (off-label para la FDA) para los pacientes pediátricos, cualquier modalidad comúnmente utilizada en los adultos debe ser considerada en el paciente pediátrico con psoriasis moderada a severa. El inadecuado control de la enfermedad para estos pacientes tiene un tremendo potencial impacto psicosocial. Con una selección apropiada de pacientes y el seguimiento adecuado, estas terapias son profundamente beneficiosas y seguras.



Se requiere de un estudio prospectivo, multicéntrico e internacional para evaluar los tratamientos de forma estandarizada y finalmente desarrollar guías internacionales de manejo de la psoriasis pediátrica. La escasez de datos epidemiológicos y de guías de manejo de los pacientes pediátricos con psoriasis en Costa Rica, nos invita a promover la investigación y publicación de características de nuestra población.

## Referencias

1. Lewkowicz D, Gottlieb AB. Pediatric psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Therapy*. 2004;17:364-375.
2. Trüeb RM. Therapies for childhood psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:137-159.
3. Silverberg NB. Update on Pediatric Psoriasis. Part 1: clinical features and demographics. *Cutis*. 2010;86:118-124.
4. De Waard-van der Spek F.B., Oranje A.P. Psoriasis, en J. Harper, A. Oranje, N. Prose, *Textbook of pediatric dermatology*, Vol. 1, 2ª edición, Ed. Blackwell, Oxford, Reino Unido, 2006, 777.
5. Fan X., Xiao F., Yang S., Liu J.B. et ál. Childhood psoriasis: study of 277 patients from China, *JEADV*, 2007, 21: 762-765.
6. Marcoux D., De Prost Y. Pediatric psoriasis Revisted, *J. Cut. Med. Surg.*, 2002, 6: 22-28.
7. Farber EM, Nall L: Epidemiology: natural history and genetics. Roenigk HH Jr Maibach HI *Psoriasis*. 3rd ed. Marcel Dekker New York. 1998; 107-58.
8. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population- based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 979-87.

9. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(3):174-8.
10. De Jager ME, Van de Kerkhof PC, De Jong EM, Seyger MM. Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatol Treat.* 2009;20(5):254-8.
11. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:867-873.
12. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol.* 2001; 18: 188-98.
13. Stefanaki C, Lagogianni E, Kontochristopoulos G, Verra P, Barkas G, Katsambas A, et al. Psoriasis in children: a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;25:417-421.
14. Gelfand J.M., et al., Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study, *Arch. Dermatol.* 141 (12) (2005) 1537-1541.
15. Naldi L., F. Parazzini, S. Gallus, Prevalence of atopic dermatitis in Italian schoolchildren: factors affecting its variation, *Acta Derm. Venereol.* 89 (2) (2009) 122-125.
16. Augustin M., et al., Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children, *Br. J. Dermatol.* 162 (3) (2010) 633-636.

17. Yang YC, Cheng YW, Lai CS, Chen W. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol: JEADV*. 2007;21(5):643-9.
18. Chen GY, Cheng YW, Wang CY, Hsu TJ, Hsu MM, Yang PT, et al. Prevalence of skin diseases among schoolchildren in Magong, Penghu, Taiwan: a community-based clinical survey. *Journal of the Formosan Medical Association. Taiwan yi zhi*. 2008;107(1):21-9.
19. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
20. Kumar B, Jain R, Sandhu K, Kaur I, Handa S. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from northern India. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):654-8.
21. Nanda A, Kaur S, Kaur I, Kumar B. Childhood psoriasis: an epidemiologic survey of 112 patients. *Pediatr Dermatol*. 1990;7(1):19-21.
22. Mercy K, Kwasny M, Cordoro KM, Menter A, Tom WL, Korman N, et al. Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(4):424-8.
23. Chiam LY, de Jager ME, Giam YC, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Juvenile psoriasis in European and Asian children: similarities and differences. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1101-3.

24. al-Fouzan AS, Nanda A. A survey of childhood psoriasis in Kuwait. *Pediatr Dermatol.* 1994;11(2):116-9.
25. Seyhan M, Coskun BK, Saglam H, Ozcan H, Karıncaoglu Y. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006;48(6):525-30.
26. Shah KN. Diagnosis and treatment of pediatric psoriasis: current and future. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(3):195-213.
27. Kwon HH, Na SJ, Jo SJ, Youn JI. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis clinic. *J Dermatol.* 2012;39(3):260-4.
28. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76(4):357-65.
29. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61(2):261-77.
30. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
31. Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlström J. A population genetic study of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;131:32-39.
32. Sterry W, Strober B, Menter A.. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br. J. Dermatol.* 2007. 157:649-55

33. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW.. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Am. Heart Assoc.* 2013. 2:e000062
34. Gladman DD.. Clinical features and diagnostic considerations in psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015. 41:569–79
35. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007. 143:1493–99
36. Kim J, Krueger JG. Highly Effective New Treatments for Psoriasis Target the IL-23/Type 17 T Cell Autoimmune Axis. *Annu. Rev. Med.* 2017. 68:20.1–20.15
37. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat. Commun.* 2014. 5:5621
38. Arakawa A, Siewert K, Stohr J, et al. Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis. *J. Exp. Med.* 2015. 212:2203–12
39. Suárez-Fariñas M, Li K, Fuentes-Duculan J, et al.. Expanding the psoriasis disease profile: interrogation of the skin and serum of patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2012. 132:2552–64
40. Krueger JG. An autoimmune “attack” on melanocytes triggers psoriasis and cellular hyperplasia. *J. Exp. Med.* 2015. 212:2186
41. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM.. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015. 64:66–73

42. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, EungdamrongNJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th<sub>1</sub>/Th<sub>17</sub> cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J. Investig. Dermatol.* 2009. 129:79– 88
43. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG.. Immunology of psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2014. 32:227– 55
44. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007. 449:564–69
45. Meller S, Di Domizio J, Voo KS, et al. TH<sub>17</sub> cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat. Immunol.* 2015. 16:970–79
46. Lee JS, Cua DJ. IL-26 AMPs up the TH<sub>17</sub> arsenal. *Nat. Immunol.* 2015. 16:897–98
47. SpitsH, Cupedo T. Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu. Rev. Immunol.* 2012. 30:647–75
48. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, et al. Humanized anti-IFN- $\gamma$  (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. 135:553–56
49. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. 133:1032– 40

50. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *J. Immunol.* 2009. 183:3170-76
51. Pearce DJ, Lucas J, Wood B, et al. Death from psoriasis: representative US data. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17:302.
52. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21:985.
53. van der Velden HM, Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:245.
54. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014; 171:1123.
55. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:1354.
56. Vicente A. Psoriasis en la infancia. *An Pediatr Contin.* 2014;12(6):348-54
57. Lehman JS, Rahil AK. Congenital psoriasis: case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2008; 25: 332-8.
58. Almeida de Jesús A, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: Disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 823-74.



59. Au S, Goldminz AM, Loo DS, Dumont N, Levine D, Eva Volf E, et al. Association between pediatric psoriasis and the metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:1012-1013. EPI
60. De Jager MEA, de Jong EMGJ, van de Kerkhof, Evers AWM, Seyger MMB. An inpatient comparison of quality of life in psoriasis in childhood and adulthood. *J Eur Acad Dermatol.* 2011;25:828-831.
61. Bronckers IMGJ, Paller A S, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs* (2015) 17:373-384
62. Lallas A, Kyrgidis A, Tzellos TG, Apalla Z, Karakyriou E, Karatolias A, et al. Accuracy of dermoscopic criteria for the diagnosis of psoriasis, dermatitis, lichen planus and pityriasis rosea. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1198-205.
63. De Jager M, de Jong E, van de Kerkhof P, Seyger M. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-1030.
64. Silverberg N. Update on pediatric psoriasis. Part 2: therapeutic management. *Cutis.* 2010; 86: 172-6.
65. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifilogr.* 2013; 104: 694-709.

66. Lara-Corrales I, Ramnarine S, Lansang L. Treatment of childhood psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *Clin Med Insights Pediatr.* 2013; 29: 25-33.
67. Moll E, Wu Chang M, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not just little people. *Clinics in Dermatology* (2016) 34, 717-723
68. Escudero M, Escalas J. Seguridad y utilidad de la fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha en la edad pediátrica. *Piel.* 2015; 30: 19-20.
69. Oranje AP, Marcoux D, Svensson A, Prendiville J, Krafchik B, Toole J, et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36;203-208.
70. Park SB, Suh DH, Youn JI. A pilot study of assess the safety and efficacy of topical calcipotriol treatment in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:321-325.
71. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2008;358: 241-251.
72. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, et al. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1433-1441.
73. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007;132:863-873; quiz 1165-1166.

74. Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, Armstrong AW. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 261-75.