

Reacción adversa mucocutánea por imatinib

Adverse cutaneous reaction secondary to imatinib

María Verónica Rossi,¹ Juliana Reppel,² Isabel Hidalgo Parra,³ María Belén Gantuz¹ e Ítalo Aloise⁴

RESUMEN

El imatinib es el paradigma de los fármacos inhibidores de las tirosina quinasas. Se utiliza de primera línea como tratamiento de leucemia mieloide crónica y tumores sólidos del estroma gastrointestinal. Las reacciones adversas cutáneas son los efectos adversos no hematológicos más frecuentes. Se ha descrito un amplio rango de presentación, son dosis-dependientes y se sugiere que se producen por efecto directo del fármaco.¹ Presentamos el caso de una mujer de 61 años que tuvo un *rash* maculopapular secundario a imatinib (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (2): 142-145).

Palabras clave:

reacciones adversas cutáneas, inhibidores de la enzima tirosina quinasa, imatinib.

ABSTRACT

Imatinib is the paradigm of the tyrosine kinase inhibitors drugs. It has been approved for the treatment of chronic myeloid leukemia and gastrointestinal stromal tumor. Cutaneous reactions are the most common non hematologic side effect, a wide range of presentation had been described, they are dose dependent and suggests to occur by direct drug effect.¹ We report here a 61-year-old woman who presented maculopapular rash secondary to imatinib treatment (*Dermatol. Argent.*, 2015, 21 (2): 142-145).

Keywords:

cutaneous adverse reactions – tyrosine kinase inhibitors – Imatinib

Fecha de recepción: 22/01/2015 | **Fecha de aprobación:** 23/02/2015

¹ Médica residente de Dermatología

² Instructora de residentes

³ Subjefa del Servicio de Dermatología

⁴ Jefe del Servicio de Dermatología. Director de carrera de especialista, sede Malvinas Argentinas

Servicio de Dermatología, Hospital de Trauma y Emergencias Federico Abete, Miraflores 125, Malvinas Argentinas, Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia. Rossi María Verónica. dermatovrossi@gmail.com

Caso clínico

Mujer de 61 años con leucemia mieloide crónica (LMC), diagnosticada en mayo de 2011, en tratamiento con imatinib 400 mg/día. Consultó a nuestro Servicio por dermatosis pruriginosa generalizada de 15 días de evolución que según refirió comenzó 45 días luego del inicio de la toma de imatinib. Al examen físico dermatológico presentaba erupción eritematosa maculopapular, levemente descamativa en tronco y extremidades, acompañada de múltiples lesiones erosivas e inflamatorias en mucosa oral y genital (fotos 1 y 2). Ante el cuadro clínico se realizaron análisis de laboratorio, en el que se destaca como único dato positivo leucocitosis de 36.800 mm^3 a predominio polimorfonuclear. Se realizaron biopsias de piel y mucosas. En ambas el estudio histopatológico informó dermatitis de interfase vacuolar y liquenoide con cuerpos apoptóticos (fotos 3 y 4). Se interpretó como farmacodermia secundaria a imatinib.

Se indicó tratamiento sintomático con fexofenadina 120 mg/día, buches con solución de lidocaína, hidróxido de magnesio, carbonato de calcio y difenhidramina en partes iguales, y emoliente corporal. La paciente abandonó tratamiento con imatinib y su seguimiento en nuestra institución.

Comentario

El imatinib es el paradigma del desarrollo de un nuevo grupo de fármacos con blancos celulares específicos. Inhibe enzimas tirosina quinasa, incluyendo bcr-abl, c-kit, y al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), que son centrales en la patogenia del cáncer.¹⁻³ Se ha aprobado como tratamiento de primera línea en la LMC y tumores sólidos del estroma gastrointestinal. Demostró eficacia en el tratamiento del síndrome de hipereosinofilia, otras enfermedades mieloproliferativas, mastocitosis sistémica, dermatofibrosarcoma protuberans metastásico o inoperable, sarcoma de Kaposi relacionado con sida y recientemente para esclerosis sistémica, fibrosis sistémica nefrogénica, enfermedad injerto vs. huésped esclerodermiforme y melanomas con mutaciones c-kit.^{1,2,4,5}

Las reacciones cutáneas son los efectos adversos no hematológicos más frecuentes (según las diferentes publicaciones, se ha comunicado una incidencia que varía desde el 7 hasta el 88%).¹ La presentación y la severidad de las



FOTO 1. Mucosa yugal con presencia de lesiones erosivas e inflamatorias.



FOTO 2. Extremidades inferiores que evidencian rash maculopapular levemente descamativo.

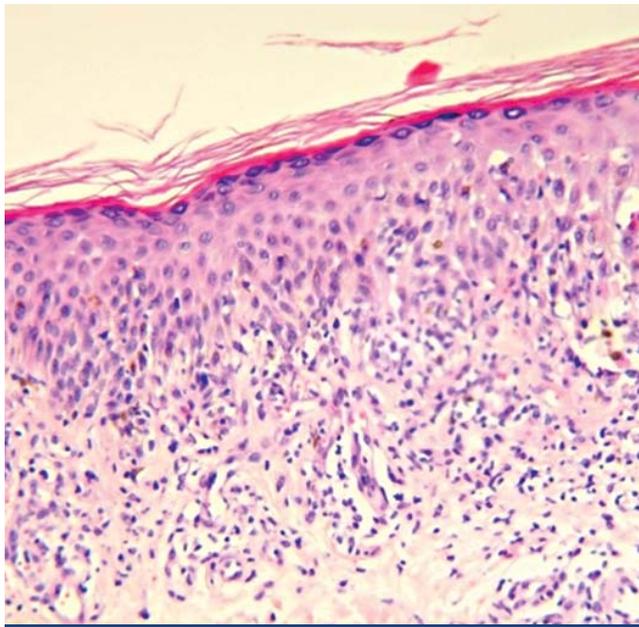


FOTO 3. Histopatología (HyE, 100x): dermatitis de interfase dermatitis de interfase vacuolar y liquenoide con necrosis de queratinocitos.

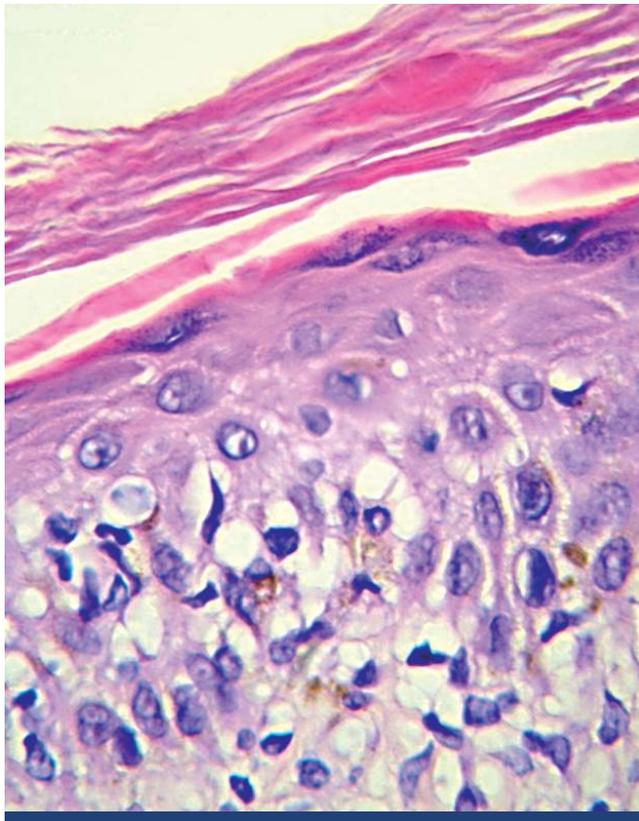


FOTO 4. Histopatología (HyE, 400x): degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis y queratinocitos necróticos aislados.

mismas es dosis dependiente y se sugiere que se debe a efectos directos del fármaco.⁶

Se ha descrito un amplio rango de efectos adversos cutáneos, desde *rash* hasta carcinoma cutáneo, lo que refleja los diversos mecanismos de acción de estas drogas.^{1,6-10} La mayoría consiste en una erupción pruriginosa que aparece entre 4 y 23 semanas (con una media de 8 semanas) luego del inicio de la terapia con imatinib; se manifiesta como un exantema maculopapular que compromete hombros, tronco y en menor frecuencia rostro.^{1,2} Nuestra paciente presentó un *rash* con las características descritas en la mayor parte de las publicaciones, acompañado de lesiones erosivas e inflamatorias en mucosa oral y vulvar; estas últimas formas fueron de baja prevalencia (3%), según los casos comunicados hasta la fecha.² En las biopsias de piel y mucosas el estudio histopatológico evidenció una dermatitis de interfase vacuolar y liquenoide con presencia de células apoptóticas. No podemos afirmar que esto se trate de un patrón específico de los efectos adversos cutáneos por imatinib, ya que no se han publicado suficientes estudios con confirmación histológica.

El *rash* resuelve generalmente al suspender o disminuir la dosis del fármaco, y es de fácil manejo con antihistamínicos o esteroides tópicos, aunque en casos más severos es necesario utilizar un ciclo corto de corticoides orales.¹ La evidencia actual demuestra que el tratamiento con imatinib no debe discontinuarse mientras la enfermedad de base responda. Ante una reacción adversa debe disminuirse la dosis o suspender el imatinib por un breve período, incluso administrar un curso corto de corticoides, y una vez resuelto el cuadro reiniciar el tratamiento con un aumento progresivo de la dosis. En casos severos con riesgo de vida puede considerarse dasatinib o nilotinib como terapias alternativas.^{1,2,7}

Si bien en la mayor parte de los casos se observa una relación dosis dependiente entre los efectos adversos cutáneos y la dosis administrada, existen publicaciones de pacientes que desarrollan eritrodermia y cuadros cutáneos severos mediados por mecanismos inusuales no dependientes de la dosis administrada. Estos cuadros se deberían a reacciones de hipersensibilidad más que a un efecto farmacológico de la droga.⁶

Nuestro conocimiento acerca de los mecanismos implicados en el desarrollo de los efectos adversos es aún muy limitado y no hay factores o marcadores conocidos para identificar pacientes con riesgo aumentado de padecerlos. Por ello se sugiere un manejo cuidadoso de los pacientes

bajo tratamiento con este nuevo grupo de fármacos y prestar particular atención a lesiones cutáneas de aparición tardía, luego de un año de la terapia, ya que se ha descrito riesgo aumentado de presentar neoplasias.^{1,9}

Motivó esta publicación el escaso número de casos comunicados con compromiso de mucosa oral y vulvar, sumando a esto el amplio y creciente campo de aplicación terapéutica del imatinib.

Bibliografía

1. Amitar-Lash I., Stemmer S., Lacouture M. Adverse cutaneous reactions secondary to tyrosine kinase inhibitors including imatinib mesylate, nilotinib, and dasatinib, *Dermatologic Therapy*, 2011, 24: 386-395.
2. López Lerma I., Itanzo Fernández P. Efectos dermatológicos de los nuevos agentes antineoplásicos, *Monogr. Dermatol.*, 2010, 23: 35-42.
3. Mendoza Rodríguez C., Eichelman Herrera K., Welsh Lozano O. Tirosina-cinasas en dermatología, *Act. Terap. Dermatol.*, 2012, 35: 254.
4. Olivieri A., Locatelli F., Zecca M., Sanna A. et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus host disease with fibrotic features, *Blood*, 2009, 114: 709-718.
5. Botella-Estrada R., Soriano V., Rubio L., Nagore E. KIT mutations in a series of melanomas and their impact on treatment with imatinib, *Actas Dermosifiliogr.*, 2012, 103: 838-840.
6. Valeyrie L., Bastuji-Garin S., Revuz J., Bachot N. et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2003, 48: 201-206.
7. Moya J., Spelta M., Fontana I., Gavazza S. et al. Reacción adversa cutánea al Imatinib durante el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2009, 59: 15-19.
8. Allevato M. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica, *Act. Terap. Dermatol.*, 2008, 31: 78.
9. Breccia M., Carmosino I., Russo E., Morano S.G. et al. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib, *Eur. J. Haematol.*, 2005, 74: 121-123.
10. Griffa E., Conforti R. Reacción similar lupus por Imatinib, *Act. Terap. Dermatol.*, 2009, 32: 106.

DERMATÓLOGOS JÓVENES



MITOS Y VERDADES: Psoriasis y enfermedad celíaca

Ana Itatí Minvielle y Claudia Nancy Saucedo



1. Los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad celíaca.

Birkenfeld S., Dreier J., Weitzman D., Cohen A.D. Celiac disease associated with psoriasis, *Br. J. Dermatol.*, 2009, 161: 1331-1334.

Ludvigsson J.F., Lindelöf B., Zigone F., Ciacci C. Psoriasis in a Nationwide Cohort Study of Patients with Celiac Disease, *J. Invest. Dermatol.*, 2011, 131: 2010-2016.

VERDAD: En un estudio realizado en Israel que incluyó a 12.502 pacientes con psoriasis vs. 24.285 controles pareados, se demostró que la prevalencia de enfermedad celíaca fue del 0,29% vs. el 0,11% respectivamente (odds ratio 2.73 [IC 95% 1.65-4.53]). Otro estudio de regresión logística realizado en Suecia confirmó también dicha asociación, aunque con un riesgo menor (odds ratio 1.91 [IC 95% 1.58-2.31]).

2. Se deben solicitar anticuerpos (Ac) anti-gliadina, anti-transglutaminasa y anti-endomisio a todos los pacientes con psoriasis.

Bhatia B.K., Millsop J.W., Debbaneh M., Koo J. et al. Diet and Psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2014, 71: 350-358.

MITO: Como conclusión de un metaanálisis de estudios de casos y controles se recomienda interrogar a los pacientes con psoriasis acerca de la presencia de síntomas de intolerancia al gluten (diarrea, anemia por déficit de hierro, etc.). En los pacientes que presentan síntomas compatibles con enfermedad celíaca, se recomienda solicitar Ac (IgA) anti-endomisio y anti-transglutaminasa, los cuales han demostrado ser más sensibles y específicos que los Ac anti-gliadina.



3. En los pacientes con psoriasis y enfermedad celíaca, se debe realizar una prueba con una dieta libre de gluten como parte del esquema terapéutico.

Michaelsson G., Gerdén B., Hagfors E., Nilsson B. et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can improve by a gluten-free diet, *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142: 44-51.

VERDAD: Un estudio evaluó los resultados de una dieta libre de gluten durante 3 meses en 33 pacientes con psoriasis y Ac anti-gliadina, frente a 6 pacientes con psoriasis sin presencia de dichos Ac. El 73% de los pacientes pertenecientes al primer grupo mejoró el índice de severidad y área (PASI), inclusive aquellos con biopsia de duodeno sin alteraciones. No se observaron cambios en el PASI en los pacientes con psoriasis sin Ac anti-gliadina. Como conclusión, una dieta libre de gluten podría ser beneficiosa en pacientes con psoriasis y Ac anti-enfermedad celíaca, pero se requieren estudios con mayor poder estadístico para confirmarlo.