

Ceratose folicular disseminada por uso de nilotinibe: relato de caso

Nilotinib-induced generalized keratosis pilaris: report of a case

DOI:10.34119/bjhrv7n1-199

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

Fábio Henrique Dolzany Rosales

Residente em Dermatologia, Mestre em Saúde da Amazônia

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: fabiodolzany@gmail.com

Emanuella Rosyane Duarte Cerqueira

Doutora em Dermatologia pela Universidade de São Paulo

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: emanuellerqueira@gmail.com

Maraya de Jesus Semblano Bittencourt

Mestre em Doenças Tropicais

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: marayabittencourt@hotmail.com

Wescley Miguel Pereira da Silva

Residente em Dermatologia

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: wesmiguel@hotmail.com

Renata Brito Marinho Perpétuo

Residente em Dermatologia

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: renatabmarinho@gmail.com

Amélia Santos Leal

Médica residente em Dermatologia

Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000

E-mail: ameelialeal@gmail.com

Suzana Maria Klautau Ferreira

Residente em Dermatologia, Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto
Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000
E-mail: suzanamkf@live.com

Isabele Martins Saldanha

Residente em Dermatologia, Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto
Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000
E-mail: belesaldanha@gmail.com

Samara Tamires de Sousa Khoury

Residente em Dermatologia, Especialista em Medicina de Família e Comunidade
Instituição: Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará – Hospital
Universitário João de Barros Barreto
Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487, Guamá, Belém - PA, CEP: 66073-000
E-mail: khourysamara@gmail.com

RESUMO

Pacientes oncológicos, com frequência, apresentam manifestações dermatológicas secundárias aos fármacos do seu tratamento, levando ao comprometimento na sua qualidade de vida. No presente estudo, relatou-se caso de paciente do sexo feminino, de 69 anos, em tratamento para leucemia mieloide crônica (LMC) com nilotinibe desde 2012, com controle de doença, evoluindo há nove anos com múltiplas pápulas pruriginosas em todo o corpo. Ao exame, apresentou rarefação capilar e pápulas amareladas, de superfície ceratósica, concentradas na face, couro cabeludo, pescoço e tronco. Histopatológico da lesão e revisão de literatura favoreceram diagnóstico de ceratose folicular disseminada por uso de nilotinibe. Pela inviabilidade de suspensão ou troca da droga, realizou-se manejo sintomático, com melhora do prurido, e, por consequência, da qualidade de vida. Cabe ressaltar que há poucos relatos descritos de lesões ceratose folicular-símile associada ao uso de nilotinibe, e que há distribuição disseminada das lesões, com prurido variável, sem relação com a dose utilizada. Deve-se destacar ainda que há tendência a melhora ou resolução do quadro com a suspensão da droga, com possível recrudescência, caso haja troca por outra droga da mesma classe. Entretanto, caso não haja possibilidade de suspensão ou troca da medicação, podem ser utilizados tratamentos tópicos para melhora do quadro. Dessa forma, o caso relatado ressalta a relevância do reconhecimento de reações adversas a essa classe farmacológica, em pacientes com LMC, para melhora do seu manejo.

Palavras-chave: ceratose folicular, nilotinibe, farmacodermia.

ABSTRACT

Cancer patients often present dermatological manifestations secondary to the drugs used in their treatment, compromising their quality of life. In the present study, we report the case of a 69-year-old female patient, undergoing treatment for chronic myeloid leukemia (CML) with nilotinib since 2012, with disease control, evolving for nine years with multiple itchy papules throughout the body. On examination, he presented capillary rarefaction and yellowish papules, with a keratotic surface, concentrated on the face, scalp, neck and trunk. Histopathology of the

lesion and literature review favored the diagnosis of disseminated keratosis pilaris due to the use of nilotinib. Due to the impossibility of suspending or changing the drug, symptomatic management was carried out, with an improvement in itching and, consequently, in quality of life. It is worth noting that there are few reports of follicular keratosis-like lesions associated with the use of nilotinib, and that there is a widespread distribution of the lesions, with variable itching, unrelated to the dose used. It should also be noted that there is a tendency for the condition to improve or resolve with discontinuation of the drug, with possible recrudescence if there is a change to another drug in the same class. However, if there is no possibility of suspending or changing the medication, topical treatments can be used to improve the condition. Thus, the reported case highlights the relevance of recognizing adverse reactions to this pharmacological class, in patients with CML, to improve their management.

Keywords: keratosis pilaris, nilotinib, pharmacodermia.

1 INTRODUÇÃO

Os pacientes portadores de neoplasias malignas, com frequência, apresentam manifestações clínicas secundárias, a exemplo das dermatológicas, devido ao uso dos fármacos utilizados no seu tratamento. Entre os pacientes com neoplasias malignas hematológicas, os inibidores de tirosina-quinase (ITK), como imatinibe e nilotinibe, representam uma classe farmacêutica de grande importância, especificamente entre os pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC), devido ao seu efeito sobre a proteína BCR-ABL, envolvida na patogênese da doença^{1,11}.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, de 69 anos, evoluindo há cerca de nove anos com múltiplas pápulas pruriginosas em todo o corpo.

Encontrava-se em tratamento para leucemia mieloide crônica (LMC) com o fármaco nilotinibe desde 2012, e o acompanhamento hematológico demonstrava controle de doença de base.

Ao exame dermatológico, apresentou espessamento difuso do couro cabeludo, associado à rarefação capilar mais evidente nos supercílios e na linha de implantação capilar frontal, além de pápulas amareladas, de superfície ceratósica, concentradas no couro cabeludo, tronco anterior e posterior (figuras 1, 2, 3 e 4). À dermatoscopia (figura 5), observam-se numerosos pontos globulares branco-amarelados, uniformes, delimitados por halos acastanhados, sugestivos de *plugs* foliculares de ceratina. Houve confirmação da natureza das lesões pela análise histopatológica de fragmento de biópsia de lesão do dorso, que demonstrou achados compatíveis com ceratose folicular (figura 6).

Assim, a correlação clínico-patológica e a revisão de literatura sugeriram o diagnóstico de ceratose folicular disseminada por uso de nilotinibe.

Entretanto, devido à impossibilidade de troca de esquema terapêutico por parte da equipe de hematologia, optou-se por realizar manejo sintomático do quadro da paciente, com melhora do prurido e da qualidade de vida.

Figura 1 – Pápulas amareladas, foliculares, de superfície ceratósica, na fronte



Fonte: acervo dos autores

Figura 2 – Pápulas amareladas, foliculares, de superfície ceratósica, no couro cabeludo



Fonte: acervo dos autores

Figura 3 – Pápulas amareladas, foliculares, de superfície ceratósica, na região cervical posterior



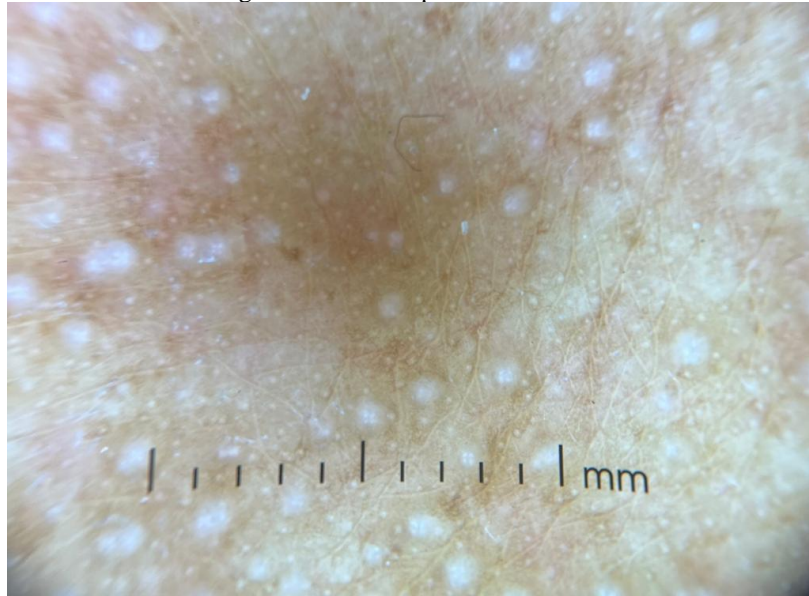
Fonte: acervo dos autores

Figura 4 – Pápulas amareladas, foliculares, de superfície ceratósica, disseminadas pelo tronco



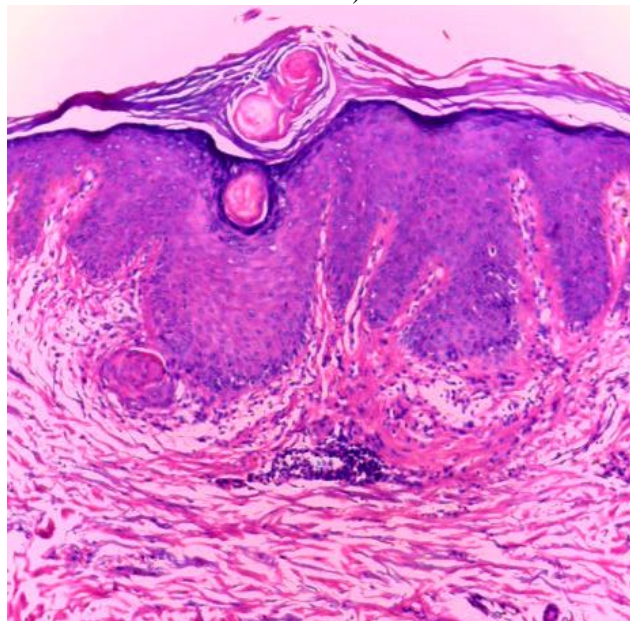
Fonte: acervo dos autores

Figura 5 – Dermatoscopia evidenciando numerosos pontos esbranquiçados, de formato globular e de tamanho médio de cerca de 1 mm, circundados por halo acastanhado, distribuídos ao longo de todo corpo da paciente, sugerindo ceratose pilar disseminada



Fonte: acervo dos autores

Figura 6 – Epiderme com dilatação infundibular preenchida por ceratina e, na derme, importante fibroplasia, especialmente ao redor de estruturas foliculares, achados compatíveis com ceratose folicular (hematoxilina-eosina)



Fonte: acervo dos autores

3 DISCUSSÃO

As manifestações dermatológicas representam uma possibilidade de efeitos adversos de vários quimioterápicos. Os ITK, como o imatinibe, já têm relação estabelecida na literatura com diversos efeitos dermatológicos, como o *rash* cutâneo pruriginoso de intensidade variável^{1,2}. Entretanto, escassas publicações sobre reações cutâneas estão disponíveis na

literatura científica³, sendo que casos de reações generalizadas semelhantes à ceratose pilar ou folicular (CP/CF) devido ao tratamento com nilotinibe constituem uma reação adversa cutânea rara, recentemente documentada².

Além disso, há possibilidade de reações adversas mais graves, como a erupção liquenoide a droga e a síndrome de Stevens-Johnson⁴. Entretanto, cabe ressaltar que a ocorrência desses efeitos adversos cutâneos tem caráter dose-dependente, e tende a desaparecer quando a droga é descontinuada².

Em relação ao caso exposto, notou-se que há poucos relatos descritos na literatura de lesões ceratose folicular-símiles associadas ao uso de nilotinibe⁵, sendo reportado, em metanálise sobre o tratamento com nilotinibe e dasatinibe, uma alta incidência de *rash* de variadas intensidades sem associação ao prurido e à alopecia⁶. Já nos casos de ceratose pilar, em geral, há distribuição disseminada das lesões, com prurido variável, porém sem relação com a dose utilizada².

Entre os eventos adversos não-hematológicos, os efeitos colaterais cutâneos são comumente observados após o uso de nilotinibe, e incluem prurido (2% a 15%), xerose cutânea (0% a 12%), perda de cabelo (0% a 6%), *rash* (22% a 62%) do tipo maculopapular, descamação, ceratose pilar símile e rosácea símile, que pode ser pruriginosa ou não⁷.

A ceratose pilar, efeito adverso em voga nesta comunicação, é considerada um distúrbio cutâneo de queratinização folicular anormal com herança autossômica dominante, cujos achados histopatológicos incluem infundíbulo folicular dilatado, preenchido com tampão ortoceratótico de ceratina no óstio folicular, sendo que, às vezes, uma haste capilar torcida pode ser observada dentro do material de ceratina, com infiltrados escassos de células mononucleares perivasculares na derme adjacente⁷.

No tocante à etiopatogenia, acredita-se que o nilotinibe induza CP modulando os receptores de tirosina quinase nos folículos capilares. Vale ressaltar, ainda, que erupções semelhantes à CP também foram relatadas com o uso dos inibidores de RAF vemurafenibe e dabrafenibe, que são usados no melanoma metastático, que fazem isso por meio da ativação paradoxal da via da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), membro da família da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK), atuando em células de melanoma BRAF do tipo selvagem. Sabe-se que o nilotinibe é conhecido por ter baixa ação da proteína anti-RAF fora do alvo *in vitro*. Assim, pode-se deduzir que vemurafenibe e nilotinibe induzem CP envolvendo a via comum ERK/MAPK. Muitos autores, entretanto, postulam que, apesar da etiopatogenia por detrás da ceratose pilar por nilotinibe ser desconhecida, este agente quimioterápico é capaz de modular o receptor de tirosina-quinase nos folículos pilosos^{7,8,9}.

Outrossim, acredita-se que o c-KIT ou CD117, membro da família dos receptores da tirosina-quinase, que é alvo dos inibidores da tirosina-quinase, por ser expresso não só nas células tumorais como também nas camadas basais da pele e nos melanócitos, possa ter relação com o quadro clínico, uma vez que a interferência em tal receptor possa deflagrar o surgimento de eventos adversos cutâneos associados¹⁰.

Em relação à clínica, a ceratose pilar é uma doença cutânea comum caracterizada por pápulas pontiagudas, foliculocêntricas, marrons/pretas, mais comumente observadas nas faces laterais das extremidades superiores e inferiores. É relevante ressaltar também que os possíveis diagnósticos diferenciais da ceratose pilar são líquen espinhoso, líquen nítido, foliculite e doença de Darier. A CP está associada à xerose, dermatite atópica e ictiose vulgar¹⁰.

Em relação ao tratamento, há tendência a melhora ou resolução do quadro com a suspensão da droga, com possível recrudescência caso haja troca por outra droga da mesma classe. Todavia, caso não haja possibilidade de suspensão da droga ou troca de esquema, como no caso descrito, podem ser utilizados ceratolíticos, corticosteroides tópicos, emolientes ou retinoides tópicos para melhora do prurido, com resposta variável, objetivando melhora da qualidade de vida do paciente, um ponto que deve ser especialmente valorizado no cuidado a pacientes oncológicos^{2,12}.

4 CONCLUSÃO

O caso relatado, dessa forma, ressalta não só a importância de conhecer esse incomum efeito adverso no tratamento da LMC com nilotinibe, como também o desafio de manejo de reações adversas devido à importância da manutenção do tratamento; limitando, assim, as opções terapêuticas efetivas pela restrição de esquemas alternativos oferecidos pela rede pública.

REFERÊNCIAS

1. Albayrak M, Celebi H, Albayrak A, Can ES, Aslan V, Onec B, Coban I. Serious skin reaction associated with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Eurasian J Med.* 2011 Dec;43(3):192-5. doi: 10.5152/eajm.2011.42. PMID: 25610192; PMCID: PMC4261397.
2. Chih-Hao Chang, Lee-Yung Shih, Pei-Hsuan Lu. A case of nilotinib-induced KP-like perifollicular fibrosis with a brief review of the literature. *J Dermatologica Sinica* 2017;35:163-165
3. Frioui R, Rabhi F, Gargouri F, Jaber K, Dhaoui A. Nilotinib-induced keratosis pilaris associated with cicatricial alopecia resembling frontal fibrosing alopecia. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14579. doi: 10.1111/dth.14579. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33236495.
4. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73-6. doi: 10.2340/00015555-0758. PMID: 20107730.
5. Patel AB, Solomon AR, Mauro MJ, Ehst BD. Unique Cutaneous Reaction to Second- and Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *Dermatology.* 2016;232(1):122-5. doi: 10.1159/000437383. Epub 2015 Sep 10. PMID: 26352467.
6. Drucker AM, Wu S, Busam KJ, Berman E, Amitay-Laish I, Lacouture ME: Rash with the multitargeted kinase inhibitor nilotinib and dasatinib: meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol* 2013; 90:142-150.
7. Kowe PA, Wankhade VH, Malpani SS, Singh RP. Nilotinib-induced generalized keratosis pilaris: Report of a rare case. *Indian J Pharmacol.* 2021 Jul-Aug;53(4):330-331. doi: 10.4103/ijp.IJP_553_20. PMID: 34414913; PMCID: PMC8411972.
8. Shimizu A, Hattori M, Takeuchi Y, Ishikawa O. Generalized keratosis pilaris-like eruptions in a chronic myelogenous leukemia patient treated with nilotinib. *J Dermatol.* 2016 Sep;43(9):1100-1. doi: 10.1111/1346-8138.13336. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27028020.
9. Oro-Ayude M, Feito M, Quintana-Castanedo L, Beato-Merino MJ, De Lucas R. Keratosis pilaris-like eruption secondary to nilotinib in a child. *Pediatr Dermatol.* 2020 Sep;37(5):968-969. doi: 10.1111/pde.14267. Epub 2020 Jun 29. PMID: 32602176.
10. Bostan, E., Jarbou, A., & Ersoy Evans, S. (2022). A Case of Widespread Keratosis Pilaris-like eruption Associated with Nilotinib Used for Chronic Myelogenous Leukemia. *Acta Medica*, 54(1), 80–82. <https://doi.org/10.32552/2022.ActaMedica.750>
11. Ribeiro, A. C. de A., Pratti, J. E. S., Nogueira, T. A., & Cordeiro, B. C. (2020). Acompanhamento Farmacoterapêutico e a Detecção de Reações Adversas a Inibidores de Tirosinquinase utilizados no Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica / Pharmacotherapeutic Follow-up and Detection of Adverse Reactions to Tyrosinokinase Inhibitors used in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(6), 19438–19454. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-323>

12. Tavares, M. B., de Oliveira, J. R., da Silva, V. F., Junior, G. B. da S., Bendicho, M. T., & Xavier, R. M. F. (2020). Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico / Characterization of adverse reactions to chemotherapy in a philanthropic hospital. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(2), 2317–2326. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n2-083>