

Polekowe zapalenie skóry wywołane imatynibem u pacjentki z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego – opis przypadku

Drug eruption caused by imatinib in a patient with gastrointestinal stromal tumour – case report

Anna Baran, Iwona Flisiak, Hanna Myśliwiec, Bożena Chodynicka

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodynicka

Przegl Dermatol 2011, 98, 285–289

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

polekowe zapalenie skóry, imatynib, nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego, GIST.

KEY WORDS:

drug eruption, imatinib, gastrointestinal stromal tumour, GIST.

Wprowadzenie. Guz podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour* – GIST) jest rzadkim nowotworem tkanki mezenchymalnej zrębu przewodu pokarmowego. Podstawowe leczenie stanowi radykalna resekcja chirurgiczna. Leczeniem pierwszego wyboru złośliwych, nieoperacyjnych i/lub z przerzutami GIST jest imatynib – inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej.

Cel pracy. Przedstawienie chorej na GIST, u której terapia imatynibem spowodowała wystąpienie niepożądanych skórnych reakcji polekowych i w efekcie zmianę postępowania terapeutycznego.

Opis przypadku. U 57-letniej kobiety z dwuletnim wywiadem nieoperacyjnego GIST, po 3-miesięcznej terapii imatynibem pojawiły się pierwsze zmiany skórne o charakterze rumieniowo-grudkowym w obrębie skóry tułowia, kończyn górnych i dolnych oraz twarzy, z towarzyszącym świądem. Obraz histopatologiczny odpowiadał polekowej reakcji liszajowatej. Pomimo zmniejszenia dawki imatynibu pojawiały się nowe zmiany naciekowe z tendencją do rozpadu. Na skutek leczenia ogólnego (pulsy dożylnie kortykosteroidów, leki przeciwhistaminowe) i miejscowego (maści kortykosteroidowe) oraz zmiany imatynibu na lek drugiego wyboru – sunitynib, obserwowano ustępowanie zmian skórnych.

Wnioski. Terapia imatynibem jest zazwyczaj dobrze tolerowana, jednak u 30% chorych stosujących ten lek może wystąpić zapalenie skóry. W przedstawionym przypadku nieoperacyjnego GIST leczenie imatynibem spowodowało niepożądane objawy skórne.

ABSTRACT

Introduction. Gastrointestinal stromal tumour (GIST) is a rare mesenchymal tumour of the gastrointestinal tract and mesentery. Standard treatment is surgical resection. First-line therapy of unresectable or metastatic GIST is imatinib mesylate – a tyrosine kinase inhibitor.

Objective. The aim of this paper is to present a patient with GIST in whom treatment with imatinib caused dermatitis as an adverse effect and a change of therapy was necessary.

Case report. We present a case of a 57-year-old woman with nonoperative GIST diagnosed 2 years ago in whom, after 3 months of treatment

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. med. Anna Baran
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
e-mail: aannabaran@wp.pl

with imatinib, papulo-erythematous, pruritic eruption on the trunk, lower and upper extremities and face occurred. The histopathological picture corresponded with lichenoid reaction caused by the drug. Despite lowering the dose of imatinib, new infiltrated lesions with a tendency to disintegration were observed. Due to systemic (intravenous pulses of corticosteroids, antihistaminics) and topical treatment (corticosteroid ointments) and the change of imatinib for a second-line drug, sunitinib, improvement of skin lesions was observed.

Conclusions. Therapy with imatinib is generally well tolerated, but dermatitis can appear in 30% of patients taking this drug. In the presented case with unresectable GIST therapy with imatinib caused skin complications.

WPROWADZENIE

Guz podścieliska przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumour* – GIST) jest rzadkim nowotworem tkanki mezenchymalnej zrębu przewodu pokarmowego, o dużej złośliwości i oporności na standardową chemioterapię i stanowi 0,1–3% nowotworów tego układu. Częstość zachorowań na świecie wynosi 10–15 przypadków na 1 mln osób rocznie, natomiast w Polsce 400–700 przypadków rocznie [1]. Nowotwór dotyczy głównie osób w 5.–6. dekadzie życia, z niewielką przewagą mężczyzn [2]. Najczęściej jest zlokalizowany w żołądku (60%) i w tym umiejscowieniu najlepiej rokuje, następnie w jelicie cienkim (30%) oraz odbytnicy i przelyku. Wskaźnik resekcyjności guzów jest duży (70–80%), jednak w przypadku zmiany nieoperacyjnej bądź przerzutów stwierdzonych w trakcie zabiegu średni czas przeżycia wynosi 1 rok. Leczeniem z wyboru takich postaci GIST jest imatynib – inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej. W prospektywnych badaniach klinicznych wykazano, że u 7% chorych doszło do całkowitej remisji guza, u 40% – do remisji częściowej, a u 36% nastąpiła stabilizacja choroby [1, 3]. W innym doniesieniu podano, że około 50% osób z zaawansowanym GIST leczonych imatynibem przeżyło ponad 5 lat, a u większości chorych (84%) obserwowano trzykrotne zwiększenie średniego czasu przeżycia (z 19 miesięcy do 57 miesięcy) [4]. Omawiana terapia, pomimo wielu potencjalnych działań niepożądanych, jest zazwyczaj dobrze tolerowana.

CEL PRACY

Przedstawienie chorej z nieoperacyjnym GIST, u której leczenie imatynibem spowodowało wystąpienie zapalenia skóry i w efekcie konieczność zmiany postępowania terapeutycznego.

OPIS PRZYPADKU

Kobieta 57-letnia z dwuletnim wywiadem nieoperacyjnego GIST w obrębie jelita cienkiego została przyjęta do Kliniki Dermatologii i Wenerologii w Białymstoku 25 października 2010 roku z powodu zmian skórnych, które wystąpiły po 3 miesiącach terapii imatynibem (ryc. 1.–3.). Chora była leczona z powodu GIST w Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego w Centrum Onkologii w Warszawie od września 2009 roku do czerwca 2010 roku nilotybinem (lek w III fazie badań klinicznych), który odstawiono ze względu na brak efektów i dolegliwości dyspeptyczne. W czerwcu 2010 roku włączono imatynib w dawce 1 × 400 mg doustnie. We wrześniu pojawiły się pierwsze zmiany skórne o charakterze rumieniowo-grudkowym w obrębie skóry tułowia, kończyn górnych i dolnych oraz twarzy z towarzyszącym świądem. Pomimo zastosowanego w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku leczenia ogólnego (leki przeciwhistaminowe) i miejscowego (maści kortykosteroidowe) oraz zmniejszenia dawki leku do 1 × 300 mg (po konsultacji w Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego), obserwowano kolejne wysiewy zmian rumieniowo-grudkowo-naciekowych w obrębie skóry całego ciała (ryc. 4., 5.). W pobranym wówczas wycinku skórnym obraz histopatologiczny odpowiadał zmianom polekowym. W grudniu 2010 roku wystąpiły nowe zmiany naciekowe z tendencją do rozpadu na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych. Pacjentkę ponownie przyjęto do kliniki. W wycinku pobranym do badania histopatologicznego obserwowano wówczas znaczne uszkodzenie naskórka w postaci gąbczastości i zwyrodnienia wodniczkowego warstwy podstawnej, na granicy naskórkowo-skórnej dość obfity linijny naciek zapalny bez udziału komórek tłuszczowych. Obraz mikroskopowy odpowiadał liszajowatej reakcji polekowej



Ryc. 1. Zmiany chorobowe w obrębie skóry tułowia, kończyn górnych i dolnych oraz twarzy (25.10.2010)

Fig 1. Skin lesions on the trunk, lower and upper extremities and face (25.10.2010)



Ryc. 2. Zmiany w obrębie skóry okolicy bocznej prawej tułowia (25.10.2010)

Fig. 2. Lesions on the skin of the right lateral side of the trunk (25.10.2010)



Ryc. 3. Zmiany chorobowe w obrębie skóry okolicy bocznej lewej tułowia (25.10.2010)

Fig. 3. Lesions on the skin of the left lateral side of the trunk (25.10.2010)

(ryc. 6., 7.). Zastosowano 5 pulsów metyloprednizolonu w dawkach zmniejszających się od 125 mg do 40 mg raz dziennie dożylnie, leki przeciwhistaminowe oraz maści zawierające silne kortykosteroidy. Po konsultacji w Klinice Nowotworów Układu Pokarmowego odstawiono imatynib i w styczniu 2011 roku włączono lek drugiego wyboru – sunitynib. Obserwowano wolne ustępowanie zmian skórnych z pozostawieniem przebarwień.

OMÓWIENIE

Imatynib jest zazwyczaj dobrze tolerowany. Mimo że u większości pacjentów powoduje działania niepożądane, są one najczęściej łagodne [5]. Jednak według aktualnego piśmiennictwa zapalenie skóry może wystąpić u 30% chorych przyjmujących imatynib, a jego częstość zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki leku (do 46,6% przy dawce 800 mg/dobę) [6]. Działania niepożądane mogą pogarszać samopoczucie pacjentów oraz zmniejszać kliniczną

efektywność leku. Niestety, nadal nie ma badań dotyczących powikłań związanych z inhibitorami kinazy białkowo-tyrozynowej. Do najczęściej obserwowanych niepożądanych reakcji po imatynibie należą: obrzęk wokół oczodołów, biegunka, nudności, osutki skórne oraz osłabienie. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych występuje: niedokrwistość, hipofosfatemia i podwyższona aktywność transaminaz. Zmiany skórne mają zazwyczaj charakter rumieniowo-grudkowy, często pojawiają się w pierwszych tygodniach od rozpoczęcia terapii imatynibem. Zmianom może towarzyszyć świąd [6]. Podobne objawy skórne występowały również u przedstawianej pacjentki. W jednym z badań obserwowano większą częstość powikłań skórnych u kobiet niż u mężczyzn [7]. Cięższe skórne działania niepożądane mogą obejmować zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczną nekrolizę naskórka. Przy różnicowaniu objawów należy uwzględnić również możliwość interakcji między lekami, które mogą predysponować do wystąpienia niepożądanych objawów skórnych. W opisywanym



Ryc. 4. Zmiany chorobowe w obrębie skóry pośladków (22.12.2010)

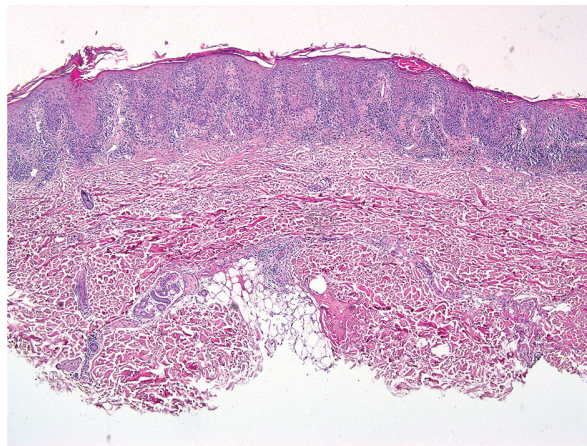
Fig. 4. Lesions over the skin of the buttocks (22.12.2010)



Ryc. 5. Zmiany chorobowe w obrębie skóry twarzy

Fig. 5. Lesions on the face

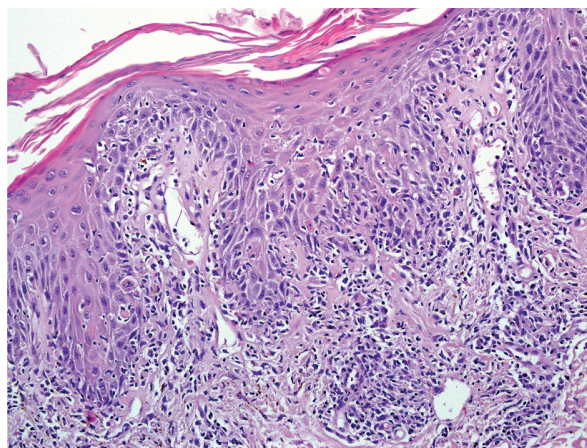
przypadku lek z wyboru – imatynib – spowodował zmiany skórne, które mimo redukcji jego dawki i stosowanego leczenia (kortykosteroidoterapia dożylna, leki przeciwhistaminowe, maści kortykosteroidowe) nie ustępowały i dodatkowo znacznie pogarszały jakość życia kobiety. Spowodowało to zmianę leku na inny (sunitynib) i w efekcie ustępowanie zmian skórnych. Należy jednak dodać, że



Ryc. 6. Obraz histopatologiczny wycinka pobranego ze zmiany skórnej. Widoczny dość obfity liniowy naciek zapalny na granicy naskórkowo-skórnej (H + E)

Dzięki uprzejmości prof. dr hab. n. med. Anny Andrzejewskiej, Zakład Patomorfologii Lekarskiej UMB

Fig. 6. Histopathology. Quite abundant linear infiltrate at the dermoepidermal junction (H + E)



Ryc. 7. Obraz histopatologiczny wycinka pobranego ze zmiany skórnej. Widoczne cechy gąbczastości i zwyrodnienia wodniczki warstwy podstawnej (H + E)

Dzięki uprzejmości prof. dr hab. n. med. Anny Andrzejewskiej, Zakład Patomorfologii Lekarskiej UMB

Fig. 7. Histopathology. Spongiosis and vacuolar degeneration of basal cell layer (H + E)

sunitynib również daje wiele działań niepożądanych; u 13% pacjentów obserwuje się zmiany skórne. Są nimi: suchość skóry, wykwity o charakterze pęcherzyków, grudek i krost w obrębie twarzy i tułowia oraz zmiany podobne do występujących w łojotokowym zapaleniu skóry. Zaburzenia pigmentacji i żółtawe zabarwienie skóry obserwowane u około 25% osób przyjmujących sunitynib czy zespół ręka–stopa (13,5–25%) zdarzają się rzadko przy terapii imatynibem [6].

Omawiany przypadek oraz przegląd piśmiennictwa wskazują, że pomimo na ogół dobrej tolerancji inhibitorów kinazy białkowo-tyrozynowej u dużej

części pacjentów występują wyraźne objawy uboczne. Niezbędne są więc dalsze badania dotyczące rozpoznawania i postępowania w razie wystąpienia działań niepożądanych zarówno imatynibu, jak i innych inhibitorów kinazy białkowo-tyrozynowej.

Piśmiennictwo

1. **Głuszek S., Rylski R., Kot M., Stanisławek J., Karcz W., Urbaniak A. i inni:** GIST – ryzyko nawrotu i rozsiewu na podstawie obserwacji własnych. *Przegl Gastroenterol* 2008, 3, 176-184.
2. **Blay J., Bonvalot S., Casali P., Richter-Debiec M., Tos Dei A., Emile J. i inni:** Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21 March 2004 under the auspice of ESMO, *Ann Oncol* 2005, 16, 566-578.
3. **Trent J., Benjamin R.:** New developments of gastrointestinal stromal tumor. *Curr Opin Oncol* 2006, 18, 386-395.
4. **Blanke C., Demetri G., Mehren M., Heinrich M., Eisenberg B., Fletcher J. i inni:** Long-term results from randomized phase II trial of standard – versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008, 26, 620-625.
5. **Wilson J., Connock M., Song F., Yao G., Fry-Smith A., Raftery J. i inni:** Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005, 9, 1-142.
6. **Joensuu H., Trent J., Reichardt P.:** Practical management of tyrosine kinase inhibitor-associated side effects in GIST. *Cancer Treatment Rev* 2011, 37, 75-88.
7. **Valeyrle L., Bastuji-Garin S., Revuz J., Bachot N., Wechsler J., Berthaud P. i inni:** Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patient. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48, 201-206.

Otrzymano: 26 IV 2011 r.

Zaakceptowano: 17 V 2011 r.