

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Vasculitis cutánea linfocítica secundaria a tratamiento con ibrutinib

Cutaneous Lymphocytic Vasculitis Due to Ibrutinib Therapy

Sr. Director:

Ibrutinib es un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) aprobado para el manejo del linfoma de células del manto (MCL) recidivante o refractario, y leucemia linfocítica crónica (CLL). Se está estudiando también ibrutinib como terapia potencial para diversas condiciones dermatológicas incluyendo la enfermedad del injerto contra el huésped, urticaria espontánea crónica, pénfigo y lupus eritematoso sistémico, con resultados preliminares prometedores en algunos casos¹⁻³.

Aunque los episodios adversos cutáneos son un hallazgo común en los pacientes con terapia de ibrutinib^{4,5}, no se han reportado casos de vasculitis linfocítica (LyV) en la literatura médica hasta la fecha.

Un varón de 57 años fue ingresado en el departamento de dermatología. Tenía antecedentes clínicos significativos de MCL blástico en estadio IV, y había sido tratado con quimioterapia de primera línea con R-CHOP/R-DHAP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona/rituximab dexametasona, citarabina, cisplatina), trasplante autólogo de células madre y rituximab, con enfermedad progresiva. También fue tratado con quimioterapia de segunda línea con ibrutinib (560 mg/día) con enfermedad progresiva, y quimioterapia de tercera línea con CAR-T19 autólogo, logrando la remisión completa.

Mientras seguía la terapia de ibrutinib, tuvo historia de tres semanas de lesiones papulares eritematosas múltiples en piernas y brazos (fig. 1). Reportó episodios previos de lesiones similares que no fueron examinadas por el dermatólogo, con administración concomitante de ibrutinib, y resolución espontánea. No se reportaron síntomas sistémicos, historia previa de enfermedad cutánea y autoinmune, ni reacciones por fármacos. Todas las pruebas ANCA y



Figura 1 Historia de tres semanas de lesiones papulares eritematosas en piernas y brazos.

serológicas para infecciones múltiples resultaron negativas, incluyendo la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2. Transcurridos ocho días las lesiones se resolvieron espontáneamente, sin necesidad de discontinuar el tratamiento.

Se biopsió una de las lesiones, revelando la presencia de infiltrado denso de linfocitos, monocitos y eosinófilos dispersos alrededor de vasos de tamaño pequeño y mediano en la dermis superficial y profunda. Se apreciaron imágenes de LyV, con células que alcanzaban las paredes de los vasos, mostrando tumefacción endotelial marcada, oclusión trombótica luminal, depósito de fibrina y extravasación de glóbulos rojos (fig. 2). La epidermis reflejó espongiosis ligera con acantosis irregular. La tinción inmunohistoquímica reflejó un infiltrado de células CD3 + T reactivas con mezcla de linfocitos CD4 + y CD8 + y linfocitos CD20 + B dispersos. CD5, SOX11, y ciclina D1 confirmaron la ausencia de MCL.

Se ha reportado toxicidad cutánea como uno de los efectos secundarios no hematológicos más comunes de ibrutinib. Algunos autores han reportado erupciones cutáneas relacionadas con ibrutinib en el 13–27% de los pacientes con CLL y MZL^{4,5}. Dichas erupciones pueden oscilar entre equimosis asintomática, erupción petequeal no palpable y púrpura palpable leucocitoclástica de tipo vasculitis^{4,5}. Pileri et al.⁶ revisaron los episodios adversos cutáneos de los pacientes tratados con ibrutinib en su centro. Se describió paroniquia del pliegue ungueal en 7 de 50 pacientes que recibieron ibrutinib, en algunos casos junto con granuloma piogénico,

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.04.039>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.029>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

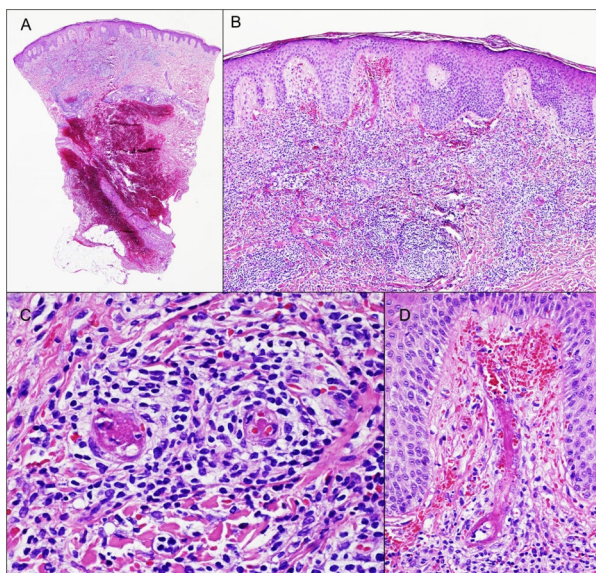


Figura 2 La biopsia reveló la presencia de infiltrado inflamatorio denso en la dermis superficial y media, compuesto principalmente de linfocitos (A, B). Se observaron imágenes de vasculitis linfocítica, con tumefacción endotelial, oclusión trombotica luminal, depósito de fibrina y extravasación de glóbulos rojos (C, D).

mientras que nueve pacientes experimentaron reacciones eczematosas. Otros hallazgos incluyen un caso de queilitis angular y glositis aguda, infección fúngica e impétigo perinasal.

Nuestro paciente reflejó LyV. Hasta la fecha se han identificado cinco pacientes que siguen terapia de ibrutinib con vasculitis leucocitoclásica (LCV), pero ninguno con LyV.

Otras reacciones cutáneas relacionadas con ibrutinib incluyen dermatosis neutrofílica⁷, paniculitis con o sin vasculitis, y nódulos cutáneos dolorosos purpúricos y bilaterales formados por inflamación mixta de tipo linfocítico, neutrofílico y granulomatoso⁸.

La vasculitis linfocítica cutánea es una inflamación de los vasos sanguíneos con potencial de dañar la piel y otros órganos corporales. No se comprende plenamente la etiopatogenia de la vasculitis linfocítica cutánea, aunque se cree que es una respuesta autoinmune desencadenada por diversos factores, siendo las infecciones, fármacos y enfermedades del tejido conectivo las más destacadas¹.

En nuestro caso, el principal diagnóstico dermatológico diferencial es la vasculitis leucémica⁹, una forma específica de vasculitis, mediada por células blásticas leucémicas en lugar de células inflamatorias reactivas. En nuestro paciente, tanto los estudios inmunohistoquímicos como el curso benigno de las lesiones descartaron esta posibilidad.

En conclusión, reportamos el primer caso de vasculitis linfocítica secundaria a ibrutinib con resolución espontánea, que no requirió discontinuación del tratamiento. El origen de este trastorno sigue siendo incierto, pero podría estar asociado a una respuesta inflamatoria anormal inducida por el fármaco.

Financiación

Este estudio no ha recibido financiación alguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Iberrí DJ, Kwong BY, Stevens LA, Coutre SE, Kim J, Sabile JM, et al. "Ibrutinib-associated rash: single-center experience of clinicopathologic features and management." *Blood*. 2015;126, 4860-4860.
- Fabbro SK, Smith SM, Dubovsky JA, Gru AA, Jones JA. Panniculitis in patients undergoing treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for lymphoid leukemias. *JAMA Oncology*. 2015;1:684-6.
- Pileri A, Guglielmo A, Agostinelli C, Evangelista V, Bertuzzi C, Alessandrini A, Bruni F, Starace M, Massi A, Broccoli A, Patrizi A, Zinzani PL, Piraccini BM. Cutaneous adverse-events in patients treated with Ibrutinib. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14190, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14190>.
- El Halabi L, Cherif-Rebai K, Michot JM, Ghez D. Ibrutinib-induced neutrophilic dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:198-200.
- Mulvey JJ, Nuovo GJ, Magro CM. Cutaneous, purpuric painful nodules upon addition of Ibrutinib to RCPV therapy in a CLL patient: a distinctive reaction pattern reflecting iatrogenic Th2 to Th1 milieu reversal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:488-92.
- Cañueto J, Meseguer-Yebra C, Román-Curto C, Santos-Briz A, Fernández-López E, Fraile C, et al. Leukemic vasculitis: a rare pattern of leukemia cutis. *J Cutan Pathol*. 2011;38:360-4.
- Ungari MDM, Pezzarossa MDE. Cutaneous Lymphocytic Vasculitis After Administration of the Second Dose of AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Vaccination: Casualty or Causality? *Am J Dermatopathol*. 2022 Jan 1;44:80-2, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000002104>.
- Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar BR, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130:2243-50, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2017-07-793786>. Epub 2017 Sep 18; PMID: 28924018; PMCID: PMC6033048.
- Patsatsi A, Murrell DF. Bruton Tyrosine Kinase Inhibition and Its Role as an Emerging Treatment in Pemphigus. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 10;8:708071, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.708071>. PMID: 34447768; PMCID: PMC8382970.

D. Rodríguez-Baeza^a, E. Pérez-López^{b,c}, C. Román-Curto^{a,c} y A. Santos-Briz^{c,d,*}

^a Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^c Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^d Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santosbriz@usal.es (A. Santos-Briz).