

Journal Pre-proof

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

D. Rodríguez-Baeza E. Pérez-López C. Román-Curto A. Santos-Briz



PII: S0001-7310(24)00803-2

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

Reference: AD 4120

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 17 January 2023

Accepted Date: 2 April 2023

Please cite this article as: Rodríguez-Baeza D, Pérez-López E, Román-Curto C, Santos-Briz A, [[Artículo Traducido]] Vasculitis cutánea linfocítica secundaria a tratamiento con ibrutinib, *Actas dermosifiliograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.029>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_3805

Cartas científico-clínicas

Cutaneous Lymphocytic Vasculitis Due to Ibrutinib Therapy

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

D. Rodríguez-Baeza,¹ E. Pérez-López,^{2,3} C. Román-Curto,^{1,3} and A. Santos-Briz^{3,4}

¹Servicio de Dermatología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, ²Servicio de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. ³Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca, Spain.

Corresponding author:

Dr. Angel Santos-Briz.

E-mail address: santosbriz@usal.es

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 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 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 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, mientras que nueve pacientes experimentaron reacciones eccematosas. 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 leucocitoclástica (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.

Referencias

- 1.- D. J. Iberri, B. Kwong, L. Stevens et al., "Ibrutinib-associated rash: single-center experience of clinicopathologic features and management," *Blood* 2015;126:4860–4860,.
- 2.- S. K. Fabbro, S. M. Smith, J. A. Dubovsky, A. A. Gru, and J. A. Jones, "Panniculitis in patients undergoing treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib for lymphoid leukemias," *JAMA Oncology*. 2015;1:684–686,.
- 3.- 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. doi: 10.1111/dth.14190.
- 4.- El Halabi L, Cherif-Rebai K, Michot JM, et al. Ibrutinib-induced neutrophilic dermatosis. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:198-200.
- 5.- Mulvey JJ, Nuovo GJ, Magro CM. Cutaneous, purpuric painful nodules upon addition of Ibrutinib to RCVP therapy in a CLL patient: a distinctive reaction pattern reflecting iatrogenic Th2 to Th1 milieu reversal. *Am J Dermatopathol*. 2016;38:488-492.
- 6.- Cañueto J, Meseguer-Yebra C, Román-Curto C et al. Leukemic vasculitis: a rare pattern of leukemia cutis. *J Cutan Pathol*. 2011;38:360-4.
- 7.- Ungari MD M, Pezzarossa MD E. 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(1):80-82. doi: 10.1097/DAD.0000000000002104.

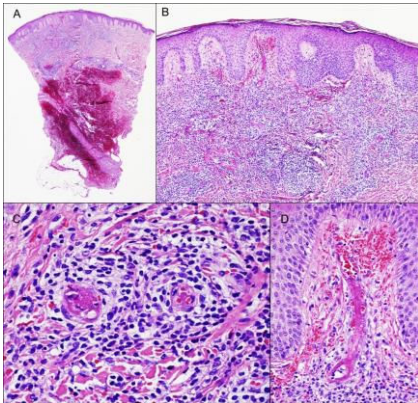
- 8.- Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, Flowers ME, Logan AC, Nakamura R, Blazar BR, Li Y, Chang S, Lal I, Dubovsky J, James DF, Styles L, Jaglowski S. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2243-2250. doi: 10.1182/blood-2017-07-793786. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28924018; PMCID: PMC6033048.
- 9.- 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. doi: 10.3389/fmed.2021.708071. PMID: 34447768; PMCID: PMC8382970.
- 10.- Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition - An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77:2355-2366. doi: 10.1111/all.15261.

Journal Pre-proof

Figura 1 Historia de tres semanas de lesiones papulares eritematosas en piernas y brazos. gr1



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 trombótica luminal, depósito de fibrina y extravasación de glóbulos rojos (C, D). gr2



ELSEVIER

Journal Pre-proof