

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Reacción tipo uleritema ofriógenes inducida por dabrafenib

Ulerythema Ophryogenes Induced by Dabrafenib

Sr. Director:

Un paciente de 9 años fue remitido a las consultas de Dermatología por la aparición de lesiones puntiformes y rugosas al tacto, en cejas, mejillas y ambos brazos. Entre los antecedentes personales destacaba la presencia de dermatitis atópica, rinitis, asma y un ganglioglioma temporo-mesial izquierdo. El paciente recibió tratamiento para la neoplasia cerebral con cirugía y radioterapia local. Posteriormente, dada la presencia de la mutación BRAF V600E en las células tumorales del ganglioglioma, se decidió iniciar dabrafenib, inhibidor de BRAF, a dosis de 150 mg cada 12 h. Tres meses después de iniciar el tratamiento comenzó con las manifestaciones cutáneas, para las cuales el paciente no había realizado ningún tratamiento previo.

En el examen físico se observaron pápulas hiperqueratósicas milimétricas sobre fondo eritematoso en ambas mejillas (fig. 1) y cejas (fig. 2), con pérdida de pelo en la zona medial de las mismas. Así como, múltiples pápulas hiperqueratósicas en la cara externa de ambos brazos (fig. 3). No presentaba lesiones en otras zonas del cuerpo ni en las mucosas.



Figura 1 Pápulas hiperqueratósicas milimétricas sobre fondo eritematoso en mejilla izquierda.



Figura 2 Eritema y pápulas foliculares en frente y cejas con alopecia parcial.



Figura 3 Múltiples pápulas hiperqueratósicas en cara externa del brazo derecho.

Por la historia clínica y las manifestaciones cutáneas, se llegó al diagnóstico de reacción cutánea tipo uleritema ofriógenes, también denominado «queratosis folicular atrófica de la cara»; una dermatosis poco frecuente caracterizada por pápulas foliculares eritematosas que afectan predominantemente a las cejas, la frente y las mejillas, con evolución ocasional hacia la atrofia y la alopecia. Puede aparecer durante la infancia o en la edad adulta^{1,2}.

El diagnóstico diferencial se realiza con un grupo de trastornos estrechamente interrelacionados conocidos como queratosis pilar atrófica, del que forman parte la atrofodermia vermiculada y la queratosis espinulosa decalvante^{1,2}.

El uleritema ofriógenes es considerado un marcador cutáneo de varios síndromes congénitos, entre los que se encuentran: el síndrome de Noonan, el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Rubinstein-Taybi, la monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 18, anomalías

nerviosas, enfermedades oculares y retardos mentales. Es considerada una genodermatosis autosómica dominante con penetrancia incompleta¹⁻³.

Las mutaciones en BRAF V600E son comunes en los gangliogliomas cerebrales y se dan en aproximadamente el 50% de los pacientes, resultando en una peor supervivencia libre de progresión en comparación con los gangliogliomas que no la presentan. Estas mutaciones han generado un gran interés y se han convertido en dianas terapéuticas susceptibles de ser tratados con los inhibidores de BRAF, como el dabrafenib⁴.

En cuanto a los inhibidores de BRAF, pioneros en el tratamiento dirigido para el melanoma metastásico, y posteriormente con otras indicaciones terapéuticas, son tratamientos con un perfil de seguridad complejo, relacionándose con un amplio espectro de reacciones adversas cutáneas; mayoritariamente leves (grado 1 y 2)⁵⁻⁷. Entre las manifestaciones cutáneas más frecuentes destacan los exantemas cutáneos, la alopecia, el carcinoma epidermoide cutáneo, el queratoacantoma, la hiperqueratosis palmo-plantar, las reacciones tipo queratosis pilar y el prurito^{6,7}. En lo que respecta al carcinoma epidermoide, se debe destacar que no se han observado casos con dabrafenib reportados en población pediátrica a diferencia de los adultos⁴.

La reacción tipo queratosis pilar suele afectar predominantemente a las superficies extensoras de los brazos y a la cara anterior de los muslos, pudiendo extenderse al tronco. La región facial se encuentra generalmente respetada⁶. La aparición de este efecto adverso se ha descrito en los primeros meses de inicio de tratamiento con dabrafenib, en cualquiera de sus indicaciones terapéuticas, notificándose según las últimas publicaciones en el 10 al 14% de los pacientes^{4,8}. La reacción cutánea tipo queratosis pilar es más frecuente en pacientes que reciben tratamiento con vemurafenib (inhibidor BRAF) y, por el contrario, se ha descrito una menor incidencia en aquellos pacientes que reciben tratamientos combinados con los inhibidores BRAF/MEK⁷.

Khetarpal et al. reportaron, en el año 2016, el primer caso de queratosis pilar atrófica con relación al tratamiento con nilotinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación, en un paciente con leucemia mieloide crónica⁹.

Revisando en la literatura no se ha encontrado ningún caso de reacciones tipo queratosis folicular atrófica facial secundaria al tratamiento con dabrafenib. Presentamos, en este artículo, el primer caso reportado de una reacción adversa tipo uleritema ofriógenes en un niño de 9 años tras recibir tratamiento con dabrafenib dirigido a un ganglioglioma temporo-mesial. A pesar de que el uleritema ofriógenes se considere un marcador cutáneo de varios síndromes congénitos^{1,2}, y no suele presentarse como un efecto secundario farmacológico, no fue el caso de este paciente y la relación temporal desde el inicio del fármaco apoyó el diagnóstico.

Este tipo de manifestaciones cutáneas suelen ser leves y de manejo sintomático, por lo que es importante distinguirlas de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, más graves, que puedan requerir la interrupción de la

medicación^{7,10}. En cuanto al tratamiento, si bien hay casos de resolución espontánea hacia la adolescencia, se suelen emplear agentes queratolíticos, corticoides y medidas de fotoprotección, con una respuesta variable¹⁰. Recientemente, algunas publicaciones logran buenos resultados con el láser de colorante pulsado³.

Financiación

No existe entidad financiadora.

Bibliografía

1. Morton CM, Bhate C, Janniger CK, Schwartz RA. Ulerithema ophryogenes: Updates and insights. *Cutis*. 2014;93:83-7.
2. Coelho de Sousa V, Pinheiro R, Cunha N, Lencastre A, Cabete J. Ulerithema ophryogenes and keratosis pilaris. *Eur J Dermatol*. 2018;28:566-7, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2018.3385>.
3. Kechichian E, Jabbour S, el Hachem L, Tomb R, Helou J. Light and laser treatments for keratosis pilaris: A systematic review. *Dermatol Surg*. 2020;46:1397-402, <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000002441>.
4. Pérez JPM, Muchart J, López VS, Capella MS, Salvador N, Jaime SP, et al. Targeted therapy for pediatric low-grade glioma. *Childs Nerv Syst*. 2021;37:2511-20, <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-021-05138-3>.
5. Mir-Bonafé JF, Corralo DS, Galván SV. Adverse hair reactions to new targeted therapies for cancer. *Actas Dermosifilogr*. 2019;110:182-92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2018.10.019>.
6. Sibaud V, Lamant L, Maisongrosse V, Delord JP. Effets indésirables cutanés des inhibiteurs de BRAF: revue systématique [Adverse skin reactions induced by BRAF inhibitors: A systematic review]. *Ann Dermatol Venerol*. 2013;140(8-9):510-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2013.02.031>.
7. Torres-Navarro I, de Unamuno-Bustos B, Botella-Estrada R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2021;35:607-14, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16894>.
8. Peng C, Jie-Xin L. The incidence and risk of cutaneous toxicities associated with dabrafenib in melanoma patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28:182-9, <http://dx.doi.org/10.1136/ejpharm-2020-002347>.
9. Khetarpal S, Sood A, Billings SD. Nilotinib induced keratosis pilaris atrophicans. *Dermatol Online J*. 2016;22:8, <http://dx.doi.org/10.5070/D3228032159>.
10. Hwang SJ, Anforth R, Carlos G, Fernandez-Peñas P. Cutaneous adverse events of new anti-melanoma therapies: Classification and management. *Actas Dermosifilogr*. 2017;108:6-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.019>.

A. Aramburu González*, B. Udondo González del Tánago, A. Orbea Sopena y M.R. González Hermosa

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aida.aramburu1209@gmail.com (A. Aramburu González).