



Depigmentazione cutanea ed incanutimento in paziente pediatrico affetto da LLA e in terapia con Dasatinib

Vincenzo Barbaccia¹, Vincenzo Grasso¹, Erica Moggio¹, Marco Zecca²,
Franco Locatelli², Valeria Brazzelli¹

¹Clinica Dermatologica e ²Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Abstract

Depigmentazione cutanea ed incanutimento in paziente pediatrico affetto da LLA e in terapia con Dasatinib

Dasatinib (BMS- 354825, Sprycel[®]) è una molecola inibitrice delle tirosin-chinasi (BCR-ABL, SRC, c-KIT) approvata recentemente per il trattamento delle leucemie Ph+. Trattandosi di un farmaco relativamente nuovo, in letteratura vi sono poche segnalazioni circa gli effetti collaterali cutanei in corso di terapia, tra cui la comparsa di *rash* eritematosi aspecifici e lesioni simil-acneiche; è inoltre riportato un unico caso di depigmentazione cutanea ed incanutimento.

Nella patogenesi della depigmentazione sembra avere un ruolo importante l'inibizione da parte di Dasatinib del c-KIT e del suo ligando *stem-cell factor* (SCF), in quanto essi regolano lo sviluppo e la sopravvivenza dei melanociti, le cellule responsabili della pigmentazione cutanea e degli annessi.

Riportiamo il caso clinico di un paziente pediatrico affetto da LLA Ph+ che, in corso di trattamento con Dasatinib, ha sviluppato la comparsa di chiazze acromiche al collo e alle mani e un incanutimento di capelli, ciglia e sopracciglia.

Hair depigmentation and Vitiligo like-lesion in paediatric patient during chemotherapy with Dasatinib, a dual Bcr-Abl/Src family tyrosine kinase inhibitor

This article reports the case of a paediatric patient who experienced depigmentation of his hair, eyelashes and eyebrows, four-to-six weeks after initiating treatment with Dasatinib (BMS-354825, Sprycel[®]), a novel dual Bcr-Abl/Src family tyrosine kinase inhibitor for chronic myeloid leukaemia (CML).

This case illustrates a previously unreported side-effect of Dasatinib that is most likely due to the drug's inhibition of the c-kit, Src family, and platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFR-beta) tyrosine kinases. Hair depigmentation has been shown to occur with disruption of the interaction between the c-kit ligand stem cell factor (SCF) with its class III receptor tyrosine kinase c-kit, localized on melanocytes' surface. Further studies on cutaneous depigmentation as a side effect of multi-kinase inhibitors can provide useful informations on hair and melanocyte physiology.

Introduzione

Nelle neoplasie ematologiche *Philadelphia*-positive (Ph+) l'impiego dei farmaci inibitori tirosin-chinasici ha segnato una svolta in termini di risposte terapeutiche, sopravvivenza e benessere del paziente. La prima generazione di questi farmaci, a cui appartiene l'Imatinib Mesilato, è stata comunque associata all'insorgenza di casi di resistenza o d'intolleranza alla terapia, e questo ha portato allo sviluppo di una seconda generazione di inibitori delle tirosin-chinasi, della quale sono attualmente in uso clinico due molecole, Dasatinib e Nilotinib. Dasatinib è un inibitore orale *multi-target* delle tirosin-chinasi, in grado di inibire gran parte delle forme mutanti della proteina di fusione BCR-ABL resistenti a Imatinib, le chinasi della famiglia SRC, i recettori C-KIT, EPHA-2 e PDGFR-beta. L'utilizzo di tale molecola è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica (LMC), in fase cronica, accelerata o in fase blastica, con resistenza o intolleranza a terapie precedenti, incluso Imatinib Mesilato.

Dasatinib è anche indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfoide acuta Ph+ (LLA) e LMC linfoblastica con resistenza o intolleranza a terapie precedenti [1].

Trattandosi di un farmaco relativamente nuovo, in letteratura vi sono poche segnalazioni circa gli effetti collaterali cutanei in corso di terapia, tra cui la comparsa di *rash* eritematosi aspecifici e lesioni simil-acneiche; è inoltre riportato un unico caso di depigmentazione cutanea ed incanutimento [2].

Nella patogenesi della depigmentazione sembra avere un ruolo importante l'inibizione da parte di Dasatinib del c-KIT e del suo ligando *stem-cell factor* (SCF), in quanto essi regolano lo sviluppo e la sopravvivenza dei melanociti che giocano un ruolo prioritario nella pigmentazione cutanea [3].

Riportiamo il caso clinico di un paziente affetto da LLA Ph+ che, in corso di trattamento con Dasatinib, ha sviluppato la comparsa di chiazze acromiche al collo e alle mani e un incanutimento dei capelli, ciglia e sopracciglia.

Caso Clinico

Nel febbraio 2007, DS ragazzo di 17 anni di razza caucasica giunse all'attenzione del Servizio di Oncologia Pediatrica dell'Ateneo II di Napoli, per il riscontro di iperleucocitosi, piastrinopenia e moderata anemia. L'agoaspirato midollare mostrò un quadro morfologico compatibile con Leucemia Linfatica Acuta (LLA L2), ad immunofenotipo *common* e il paziente fu inizialmente trattato secondo protocollo AIEOP LLA-R-2006 alto rischio.

Nel gennaio 2008 l'aspirato midollare di controllo mostrò la presenza di cellule atipiche nel midollo. Posta diagnosi di recidiva di malattia a localizzazione midollare, fu intrapreso trattamento secondo Protocollo AIEOP LLA REC 2003.

Nel luglio 2008, presso il reparto di Oncoematologia Pediatrica del Policlinico San Matteo di Pavia, fu eseguita l'analisi citogenetica dei blasti che mostrò una positività per il cromosoma *Philadelphia* e l'analisi citofluorimetrica che mostrò una quota pari all'0.05% di cellule ad immunofenotipo compatibile con blasti di tipo *early-B*. In considerazione di tali reperti, nell'agosto 2008 il paziente fu sottoposto a trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche cordonali.

Dopo circa un anno dal trapianto si verificò una seconda recidiva di malattia e fu quindi iniziata terapia con Dasatinib (Sprycel®) 100 mg due volte al giorno. Dopo circa 4 settimane dall'inizio della terapia con Dasatinib giunse alla nostra osservazione presso l'Ambulatorio di Foto-Fotochemioterapia della Clinica Dermatologica per la comparsa di chiazze acromiche al collo e al dorso delle mani e completo incanutimento di capelli, ciglia e sopracciglia (figura 1). In anamnesi non c'era familiarità per vitiligine, patologie tiroidee e/o celiachia. I dosaggi di FT3, FT4, TSH e anticorpi anti-tireoglobulina non erano alterati e l'autoimmunità negativa.

Una fotografia eseguita prima della terapia con Dasatinib ha messo in evidenza il fototipo originario del paziente, ossia fototipo III secondo Fitzpatrick, con occhi scuri e capelli bruni (figura 2). In base a tali reperti clinici, è stata posta diagnosi di depigmentazione/incanutimento in corso di terapia con Dasatinib.

Discussione

Dasatinib (BMS-354825, Sprycel[®]) è una molecola inibitrice delle tirosin-chinasi (BCR-ABL, SRC, c-KIT) approvata recentemente per il trattamento delle leucemie Ph+.

Gli effetti indesiderati più comuni associati al trattamento comprendono la neutropenia e la mielosoppressione, mentre poche segnalazioni esistono riguardo gli effetti avversi cutanei, tra cui *rash* eritematosi aspecifici, prurito ed eruzioni simil-acneiche. In letteratura è riportato un solo caso di ipopigmentazione/incanutimento in corso di terapia con Dasatinib in un paziente affetto da leucemia mielode cronica.

Il caso da noi presentato è di particolare interesse in quanto rappresenta la prima segnalazione di depigmentazione/incanutimento indotta da Dasatinib in un paziente pediatrico e la seconda in un paziente di razza caucasica. Per spiegare il meccanismo fisiopatogenetico dell'azione di tale farmaco sulla depigmentazione bisogna considerare i melanociti, cellule presenti nello strato basale dell'epidermide che attraverso la sintesi delle melanine determinano la normale pigmentazione della cute e degli annessi. Lo sviluppo e la sopravvivenza di queste cellule dipende dall'attività del c-KIT e del suo ligando SCF, una citochina che gioca un ruolo importante nell'ematopoiesi, nella spermatogenesi e nella melanogenesi. Nella patogenesi della depigmentazione cutanea l'inibizione del c-KIT da parte di Dasatinib sembra avere un ruolo fondamentale, in quanto determinerebbe l'innescò dei processi apoptotici a carico dei melanociti [4]. In conclusione la vitiligine e la depigmentazione degli annessi, pur rappresentando un effetto collaterale associato alla terapia con Dasatinib, non costituiscono un fattore prognostico negativo e non comportano la sospensione del trattamento. Inoltre, lo studio dei meccanismi fisiopatologici alla base della depigmentazione cutanea, e di come possano essere influenzati dagli inibitori tirosin-chinasici, può fornire preziose informazioni sulla fisiologia dei melanociti e sulle relative implicazioni nel caso di particolari patologie cutanee, quali la vitiligine e il melanoma [5].

Tabelle e Figure

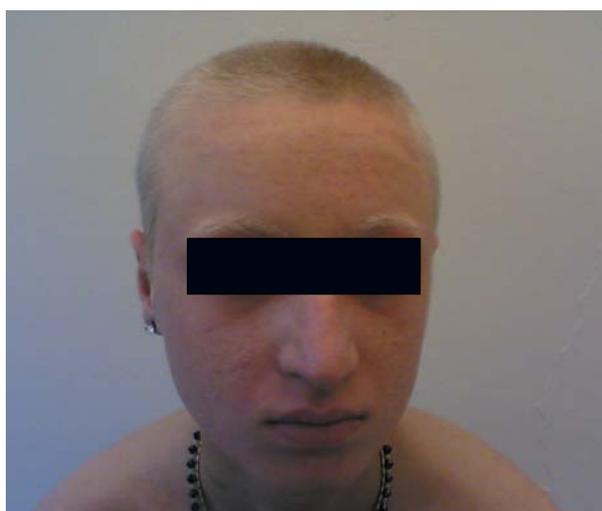


Figura 1. Incanutimento dei capelli, ciglia e sopraciglia dopo 4-6 settimane dall'inizio della terapia con Dasatinib.



Figura 2. Prima dell'inizio della terapia.

Bibliografia

1. Lindauer M, Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res* 2010; 184: 83-102.
2. Steinberg M. Dasatinib: a Tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin Ther* 2007; 29(11): 2289-2308.
3. Grichnik JM, Burch JA, Burchette J et al. The SCF-KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 233-238.
4. Shannon R, Gilliam AR. Hair depigmentation during chemotherapy with a class III/V receptor tyrosine kinase inhibitor. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1477-1479.
5. Sun A, Akin RS, Cobos E et al. Hair depigmentation during chemotherapy with dasatinib, a dual Bcr-Abl/Src family tyrosine kinase inhibitor. *J Drugs Dermatol* 2009; 8(4): 395-398.