

Un nouveau cas d'éruption de type pityriasis rubra pilaire associée à l'inhibiteur de tyrosine kinase ponatinib

Krygier, J; Leemans, G; Forsyth, R; de Becker, A; Gutermuth, J; Grosber, M

Published in:
Annales de dermatologie et de vénéréologie

DOI:
[10.1016/j.annder.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.04.009)

Publication date:
2018

Document Version:
Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):
Krygier, J., Leemans, G., Forsyth, R., de Becker, A., Gutermuth, J., & Grosber, M. (2018). Un nouveau cas d'éruption de type pityriasis rubra pilaire associée à l'inhibiteur de tyrosine kinase ponatinib. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 145(11), 665-670. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.04.009>

Copyright

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form, without the prior written permission of the author(s) or other rights holders to whom publication rights have been transferred, unless permitted by a license attached to the publication (a Creative Commons license or other), or unless exceptions to copyright law apply.

Take down policy

If you believe that this document infringes your copyright or other rights, please contact openaccess@vub.be, with details of the nature of the infringement. We will investigate the claim and if justified, we will take the appropriate steps.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CAS CLINIQUE

Un nouveau cas d'éruption de type pityriasis rubra pilaire associée à l'inhibiteur de tyrosine kinase ponatinib



A new case of pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with ponatinib, a tyrosine kinase inhibitor

J. Krygier^{a,*}, G. Leemans^b, R. Forsyth^b,
A. de Becker^c, J. Gutermuth^a, M. Grosber^a

^a Service de dermatologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, Bruxelles, Belgique

^b Service d'anatomie pathologique, Universitair Ziekenhuis Brussel, (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, Bruxelles, Belgique

^c Service d'hématologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, (UZ Brussel), Vrije Universiteit Brussel (VUB), Laarbeeklaan 101, Bruxelles, Belgique

Reçu le 25 octobre 2017 ; accepté le 19 avril 2018

Disponible sur Internet le 11 juin 2018

MOTS CLÉS

Pityriasis rubra pilaire ;
Inhibiteur de tyrosine kinase ;
Ponatinib

Résumé

Introduction. – Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est un syndrome cutané d'étiologie inconnue dont la plupart des cas sont sporadiques et acquis. Nous rapportons un cinquième cas d'éruption de type PRP associée au ponatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).

Observation. – Une femme de 60 ans se présentait à la consultation de dermatologie pour une éruption érythémato-squameuse évoluant depuis 2 semaines. La patiente était également suivie en hématologie pour une récurrence de leucémie lymphoblastique aiguë. Un traitement par ponatinib avait été débuté 6 semaines plus tôt. Malgré l'aspect peu spécifique de l'histologie cutanée, le diagnostic d'éruption de type PRP induit était posé face à l'image clinique caractéristique. Le traitement par corticoïdes locaux permettait la résolution de l'éruption.

Discussion. – La littérature rapporte six cas d'éruption de type PRP associés à la prise d'ITK, dont quatre avec le ponatinib. L'éruption survient dans un délai variant de 2 semaines à 3 mois

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jkrygier@ulb.ac.be (J. Krygier).

après le début du traitement. Les corticoïdes locaux prescrits ont donné des résultats mitigés. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces éruptions associées aux ITK pourrait éclairer les mécanismes pathogéniques du PRP idiopathique.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Pityriasis rubra pilaris;
Tyrosine kinase inhibitor;
Ponatinib

Summary

Background. — Pityriasis rubra pilaris (PRP) is a cutaneous syndrome of unknown origin. Most cases are sporadic and acquired. Herein we report a fifth case of PRP-like eruption associated with ponatinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI).

Patients and methods. — A 60-year-old woman presented at the dermatology department with an erythematous-squamous eruption present for 2 weeks. The patient was also being treated in haematology for recurrence of acute lymphoblastic leukaemia. Treatment with ponatinib had been initiated 6 weeks earlier. Despite the low specific cutaneous histology, a diagnosis of induced PRP-like eruption was made based on the characteristic clinical aspect. Treatment with local corticosteroids resolved the eruption.

Discussion. — The literature contains 6 reported cases of PRP-like eruptions associated with TKI, including 4 with ponatinib. The eruption began from 2 weeks to 2–3 months after treatment induction. Prescribed topical corticosteroids have yielded mixed results. A better understanding of the physiopathology of these eruptions associated with TKI could shed light on the pathogenic mechanisms in relation to idiopathic PRP.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Le pityriasis rubra pilaire (PRP) est un syndrome cutané d'étiologie inconnue caractérisé par des papules folliculaires hyperkératosiques, des placards érythémato-squameux et une kératodermie palmoplantaire ; il peut évoluer vers une érythrodermie. Le prurit est généralement absent mais peut être parfois important. L'aspect histopathologique est évocateur mais peu spécifique. La plupart des cas sont sporadiques et acquis. La littérature scientifique rapporte six cas de PRP associés à la prise d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), dont quatre avec le ponatinib [1–5]. Nous rapportons un cinquième cas lié au ponatinib.

Le ponatinib est un ITK de troisième génération indiqué dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies aiguës lymphoblastiques avec présence du chromosome Philadelphie, en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib sans qu'un traitement par imatinib soit adapté, ou lorsque les cellules leucémiques expriment la mutation T315I (en effet, cette mutation induit une résistance aux ITK de génération inférieure) [6]. Le ponatinib inhibe notamment des récepteurs à activité tyrosine kinase tels que ceux de VEGF, PDGF, FGF, KIT, FLT3 et des familles SRC [7]. Le taux de toxicité cutanée du ponatinib rapporté dans les études cliniques de phases 2 et 3 varie de 34 à 37 % [8,9].

Observation

Une femme de 60 ans se présentait en dermatologie pour une éruption érythémato-squameuse évoluant depuis deux semaines. Ses antécédents comprenaient un diabète de type

II, une hypertension artérielle et une hypercholestérolémie traités depuis plusieurs années par metformine, olméstartan et simvastatine. Elle n'avait pas d'antécédent dermatologique.

La patiente était suivie en hématologie pour une leucémie lymphoblastique aiguë constituée de lymphoblastes de type B avec présence du chromosome Philadelphie (translocation BCR-ABL1). Une chimiothérapie d'induction, puis d'entretien (méthotrexate et cytarabine), associée à un ITK, l'imatinib (Glivec®), avait permis une rémission complète pendant sept mois, puis des transcrits BCR-ABL1 sanguins avaient alors été de nouveau détectés, signant la présence d'une maladie résiduelle minime. L'imatinib avait alors été remplacé par un autre ITK, le dasatinib (Sprycel®). Malgré cela, la patiente avait rechuté deux mois plus tard (30 % de blastes au myélogramme et nouvelle augmentation des transcrits BCR-ABL1). Un traitement par ponatinib (Iclusig®) à la posologie de 45 mg, une fois par jour, avait été finalement introduit après confirmation de la présence d'une mutation de type T315I au sein des cellules lymphoblastiques. Cette thérapie avait conduit en quelques semaines à une nouvelle rémission complète.

Environ six semaines après l'introduction du ponatinib, la patiente développait progressivement une éruption de fines papules regroupées en placards érythémato-squameux aux tons rouge orangé, localisés essentiellement sur le dos, l'abdomen, les seins et la racine des membres supérieurs, respectant par endroits des îlots de peau saine (Fig. 1). L'examen des paumes et des plantes ne trouvait pas d'hyperkératose. L'éruption était légèrement prurigineuse, de grade 1 selon la version 5.0 du National

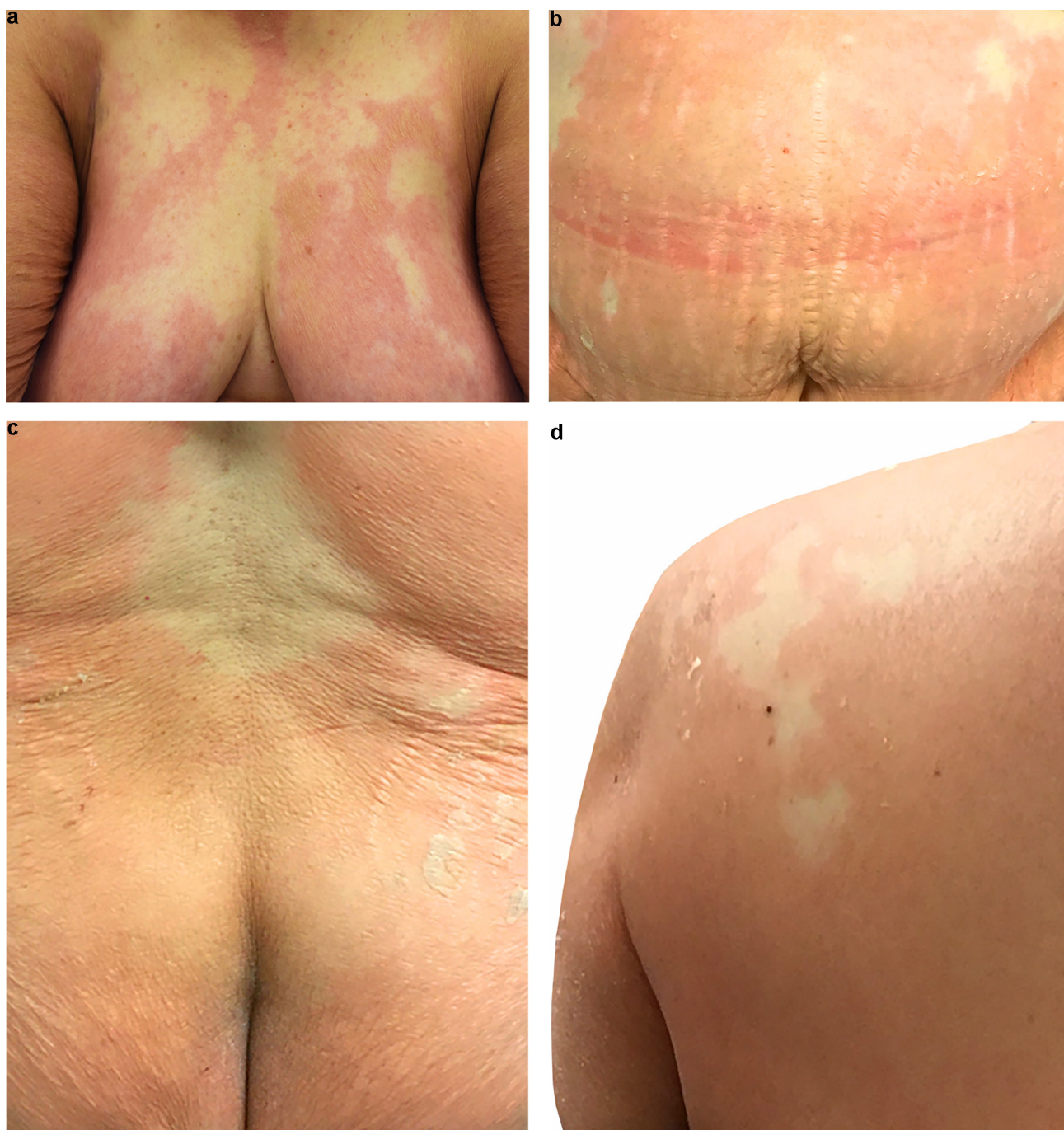


Figure 1. a : placards érythémato-squameux sur le thorax ; b : placards érythémato-squameux sur l'abdomen ; c : placards érythémato-squameux sur le bas du dos ; d : placards érythémato-squameux sur l'omoplate gauche.

Cancer Institute—Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE).

La biopsie d'un fragment cutané du dos montrait une image peu spécifique avec une orthokératose épaisse sans alternance de parakératose ni d'hyperkératose folliculaire. Le derme sous-jacent présentait un léger infiltrat inflammatoire lymphocytaire assez superficiel et essentiellement périvasculaire (Fig. 2). Une deuxième biopsie était proposée mais refusée par la patiente.

Cette dernière refusait également tout traitement per os. Un émollient ainsi qu'une crème dermocorticoïde

(furoate de mométasone à 0,1 %) étaient alors prescrits à la posologie d'une application par jour pendant 1 mois, aboutissant à la disparition de l'éruption en quelques semaines. Le ponatinib était maintenu à la même posologie.

Discussion

Le diagnostic final d'éruption à type de PRP a été retenu ici au vu des arguments cliniques et, bien qu'il ne soit

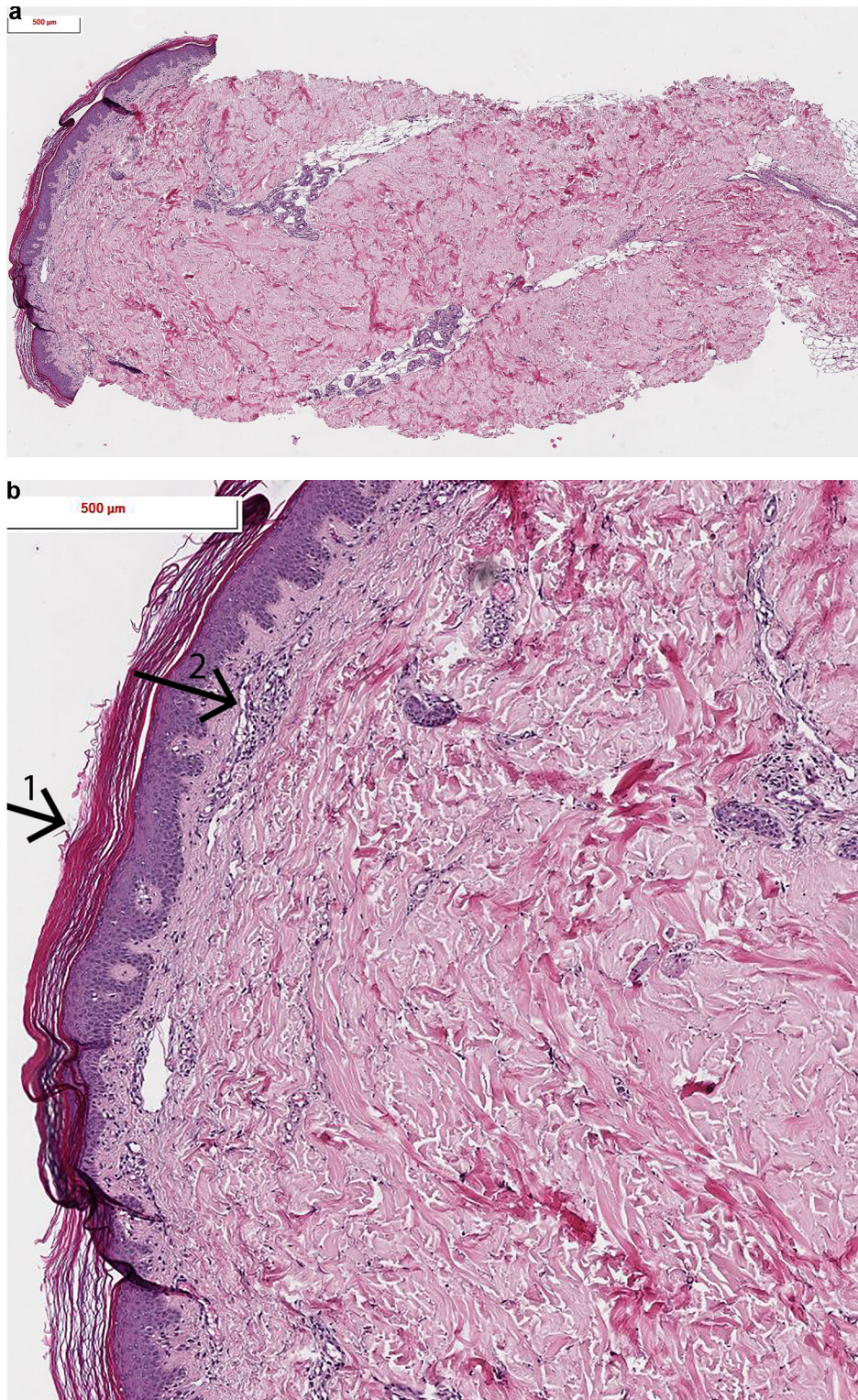


Figure 2. a : biopsie cutanée dans son intégralité (coloration HES) ; b : gros plan sur l'orthokératose épaisse (1) et l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire du derme superficiel (2) (coloration HES).

pas possible de lier formellement la prise de ponatinib au développement de la dermatose chez notre patiente, les cas déjà publiés dans la littérature et le délai de six semaines entre le début du traitement et la survenue de l'éruption étayent cette théorie. Parmi les cas de PRP

associés à des ITK, l'éruption s'est développée dans un délai variant de deux semaines à trois mois.

À notre connaissance, il s'agit du septième cas décrit d'éruption de type PRP associée à la prise d'ITK. Deux de ces éruptions étaient associées au sorafénib [1] et à l'imatinib

Tableau 1 Aspects cliniques et thérapeutiques des éruptions de type PRP induites par des ITK décrites dans la littérature.

Âge et sexe	ITK	Délai d'apparition	Localisation	Atteinte palmoplantaire	Prurit	Traitement	Évolution
♂ 40 ans [1]	Sorafénib	2 semaines	Lombaire, fesses	Non décrite	Non décrit	CS locaux	Échec
♂ 56 ans [2]	Imatinib	1 mois	Atteinte généralisée	Présente : kératodermie cireuse	Non décrit	CS locaux + UVB SE	Échec, résolution par acitrétine PO
♂ 53 ans [3]	Ponatinib	2–3 mois	Tronc, racine des membres	Non décrite	Présent, non gradé	CS locaux	Échec, résolution par acitrétine PO
♂ 59 ans [4]	Ponatinib	2 semaines	Creux axillaires, cuisses	Non décrite	Non décrit	CS locaux	Résolution
♀ 79 ans [4]	Ponatinib	4 semaines	Cuir chevelu, thorax, racine des membres	Non décrite	Non décrit	CS locaux	Résolution mais récurrence à l'arrêt, résolution par tazarotène topique
♀ 50 ans [5]	Ponatinib	1 mois	Visage, abdomen, racine des membres	Non décrite	Non décrit	Trétinoïne topique	Résolution
♀ 60 ans ^a	Ponatinib	6 semaines	Tronc, racine des membres supérieurs	Non décrite	Présent, grade 1 ^b	CS locaux	Résolution

CS : corticostéroïdes ; UVB SE : UVB à spectre étroit ; PO : per os.

^a Patiente décrite dans la présente publication.^b Selon la version 5.0 du NCI-CTCAE.

[2], le ponatinib rendant compte à lui seul des cinq autres cas [3–5].

Étant donné le manque de spécificité de la biopsie cutanée (ce qui est assez fréquent concernant le PRP), un diagnostic différentiel de dermatomyosite de type Wong a aussi été discuté. Ce diagnostic a cependant été exclu compte tenu de l'absence de faiblesse musculaire proximale ou d'élévation des enzymes musculaires, d'un tableau histologique peu en faveur d'une dermatomyosite et de la négativité des sérologies auto-immunes.

Le **Tableau 1** résume les différents aspects cliniques et thérapeutiques des éruptions de type PRP induits par des ITK décrites dans la littérature. Les lésions élémentaires sont des papules folliculaires formant des placards érythémato-squameux rouge orangé avec intervalles de peau saine. La kératodermie palmoplantaire, typique dans le PRP idiopathique, n'est présente que chez un seul patient — lequel avait toutefois un antécédent actif de psoriasis (facteur confondant potentiel) [2]. Le prurit, souvent absent dans le PRP idiopathique, n'est présent que chez deux des sept patients (dont le nôtre).

Des réactions cutanées de type ichtyosiforme, hyperkératosique folliculaire, et même lichénoïde folliculaire sont également décrites en association avec le ponatinib [4,10–12].

L'arrêt du traitement par ITK n'est en principe pas indiqué étant donné la bénignité de ces dermatoses face à la pathologie hématologique de fond ; les symptômes cutanés peuvent souvent être contrôlés tout en poursuivant le médicament (**Tableau 1**). Trois cas de PRP induits par des ITK (dont celui de notre patiente) ont pu être résolus par l'utilisation de corticoïdes locaux (avec néanmoins un cas de récurrence finalement contrôlé par un rétinoïde local, le tazarotène) [4]. Un autre cas résolu uniquement par trétoïne topique a aussi été publié [5]. Enfin, trois cas de ce type de PRP ont montré une résistance aux corticoïdes locaux (malgré l'association à des UVB à spectre étroit pour l'un d'entre eux), dont deux ont pu être résolus par acitrétine per os (aucun autre traitement n'ayant été tenté chez le troisième patient) [1–3]. Une surveillance hépatique est cependant de rigueur lors de l'utilisation de l'acitrétine.

Le mécanisme pathogénique des manifestations cutanées n'est pas bien compris. Le ponatinib pourrait interférer avec les voies de signalisation inflammatoires via son action inhibitrice sur les récepteurs à activité tyrosine kinase. Cela entraînerait une dérégulation immunitaire et une croissance épidermique exagérée.

En conclusion, les dermatologues et les hématologues ne doivent pas méconnaître la possibilité de ce genre d'éruption chez les patients sous ITK ; la prise en charge en est simple et l'évolution bénigne. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces éruptions associées

aux ITK pourrait éclairer les mécanismes pathogéniques liés au PRP idiopathique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Paz C, Querfeld C, Shea CR. Sorafenib-induced eruption resembling pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:452–3.
- [2] Plana A, Carrascosa JM, Vilavella M, Ferrandiz C. Pityriasis rubra pilaris-like reaction induced by imatinib. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:520–2.
- [3] Jack A, Mauro MJ, Eht BD. Pityriasis rubra pilaris-like eruption associated with the multikinase inhibitor ponatinib. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:249–50.
- [4] Alloo A, Sheu J, Butrynski JE, DeAngelo DJ, George S, Murphy GS, et al. Ponatinib-induced pityriasisiform, folliculocentric and ichthyosiform cutaneous toxicities. *Br J Dermatol* 2015;173:574–7.
- [5] Eber AE, Rosen A, Oberlin KE, Giubellino A, Romanelli P. Ichthyosiform pityriasis rubra pilaris-like eruption secondary to ponatinib therapy: case report and literature review. *Drug Saf Case Rep* 2017;4:19.
- [6] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012;367:2075–88.
- [7] Gozgit JM, Wong MJ, Wardwell S, Tyner JW, Loriaux MM, Mohammad QK, et al. Potent activity of ponatinib (AP24534) in models of FLT3-driven acute myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther* 2011;10:1028–35.
- [8] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–96.
- [9] Lipton JH, Chuah C, Guersi-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:612–21.
- [10] Orenay OM, Tamer F, Sarifakioglu E, Yildirim U. Lamellar ichthyosis-like eruption associated with ponatinib. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2016;25:59–60.
- [11] Patel AB, Solomon AR, Mauro MJ, Eht BD. Unique cutaneous reaction to second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Dermatology* 2016;232:122–5.
- [12] Derlino F, Barruscotti S, Zappasodi P, Brazzelli V, Vassallo C. Ponatinib-induced widespread ichthyosiform eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:519–21.