

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7940>

Dermatosis similar a vitíligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1

Vitiligo-like rash. A rare side effect of antiPD1/antiPD-L1 therapy.

Yuriria Asbel Gálvez-Juárez,¹ María Teresa de Jesús Vega-González,² Ricardo Leal-León³

Resumen

ANTECEDENTES: El vitíligo inducido por la terapia dirigida antiPD1 y antiPDL1 se manifiesta incluso en el 10% de los casos, es más frecuente con pembrolizumab. Debe conocerse este efecto adverso debido a que puede afectar al apego al tratamiento por el efecto psicológico a los pacientes.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 70 años de edad con una dermatosis disseminada a la cara, el cuello y zonas acrales, caracterizada por máculas acrómicas sin manchas en confetti, eritema perilesional y fenómeno de Koebner 10 meses después del inicio del tratamiento con pembrolizumab de melanoma etapa clínica IV.

CONCLUSIONES: La despigmentación que semeja vitíligo en los pacientes con terapia dirigida antiPD1-antiPDL1 tiene buen pronóstico, en ocasiones la repigmentación suele asociarse con recidiva de la neoplasia con la que está vinculado el tratamiento, específicamente en el caso de melanoma.

PALABRAS CLAVE: Nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; vitíligo; prurito.

Abstract

BACKGROUND: Vitiligo induced by antiPD1 and antiPDL1 targeted therapy occurs in up to 10% of cases, it is more common with pembrolizumab. This adverse effect should be known, because it can affect adherence to treatment due to the psychological impact on patients.

CLINICAL CASE: A 70-year-old male patient with a disseminated dermatosis to the face, neck, hands and feet, with achromic macules without confetti spots, perilesional erythema and Koebner's phenomenon after 10 months of treatment with pembrolizumab of clinical stage IV melanoma.

CONCLUSIONS: Depigmentation that resembles vitiligo in patients with targeted antiPD1-antiPDL1 therapy has a good prognosis; repigmentation is sometimes associated with recurrence of the neoplasia to which the treatment is related, specifically in the case of melanoma.

KEYWORDS: Nivolumab; Pembrolizumab; Atezolizumab; Vitiligo; Pruritus.

¹ Residente de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México.

² Jefa del Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

³ Médico pasante del servicio social.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia

Yuriria Asbel Gálvez Juárez
yuri.cdt@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gálvez-Juárez YA, Vega-González MT, Leal-León R. Dermatitis similar a vitíligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 564-570.

ANTECEDENTES

Los puntos de control inmunitario son proteínas expresadas por las células de defensa (células T) y algunos tipos de células tumorales. Su función radica en la moderación de la respuesta inmunitaria celular que tiene por objetivo la destrucción programada de células anómalas en los distintos tejidos del cuerpo. Los PD-1/CTLA-4 son expresados por las células T y los PD-L1/PD-L2 son expresados por células tumorales.

Una vez que la célula T entra en contacto con la célula tumoral a nivel de microambiente, la célula tumoral presenta el PD-L1 que a su vez se une con el PD-1 de la célula T, inhibiendo la respuesta inmunitaria celular y prolongando el ciclo de vida de la célula tumoral.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años, con antecedente de melanoma en etapa clínica IV, que recibió tratamiento con pembrolizumab. Posterior a 10 meses inició con manchas acrómicas en la cara, el cuello, las manos y los pies (**Figura 1**). El paciente fue enviado al servicio de Dermatología por sospecha de vitíligo. Posterior al interrogatorio dirigido y debido a la estabilidad de la enfermedad se estableció el diagnóstico de vitíligo inducido por terapia antiPD1; se

comentó al paciente que ese efecto adverso se relaciona con respuesta adecuada al tratamiento. Se indicaron cuidados generales de la piel con emoliente, ya que el paciente no tenía deseos de repigmentación de las lesiones.

DISCUSIÓN

Los inhibidores de puntos de control inmunitario se han convertido en uno de los principales pilares del tratamiento contra distintos tipos de cáncer en México y el mundo. En la actualidad el papel de la inmunoterapia continúa expandiéndose con múltiples agentes aprobados como coadyuvantes para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica, llegando así a ser un tratamiento de primera línea.¹

Por definición los anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)/anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) son anticuerpos monoclonales que funcionan uniéndose a receptores de las células que modulan la respuesta inmunitaria a un nivel de microambiente permitiendo que las células T de defensa generen una respuesta inmunitaria efectiva y selectiva contra células de origen tumoral.

Los dos inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la FDA contra el PD-1: nivolumab, pembrolizumab en 2015 y 2014,



Figura 1. Dermatosis en la cara, el cuello (**A**), las manos y los pies en su región anterior y lateral (**B-D**), caracterizada por máculas acrómicas de bordes irregulares y bien delimitados.

respectivamente² han demostrado significativamente el incremento de la supervivencia, así como disminución en la tasa de incidencia de efectos adversos.³

Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con la inmunidad en la piel incluyen un grupo diverso de reacciones inflamatorias, el exantema maculopapular, prurito, erupciones liquenoides y psoriasiformes son las reacciones más prevalentes durante el tratamiento. Este tipo de reacciones ocurren en las etapas tempranas del tratamiento, con el exantema maculopapular presentándose aproximadamente durante las primeras 6 semanas después de la primera dosis de la inmunoterapia.⁴

AntiPD1

La piel es uno de los órganos principalmente afectados por la inmunoterapia, de forma particular pembrolizumab y nivolumab, que son anticuerpos humanizados IgG4, que se unen a los receptores PD1 del linfocito T, bloqueando su unión con PD-L1 y PD-L2. La probabilidad de padecer efectos cutáneos adversos es aproximadamente del 38%⁵ y 49%.⁶

El riesgo relativo de padecer efectos cutáneos es de 2.95 con pembrolizumab y 2.3 con nivolumab. Algunos autores han propuesto que estas manifestaciones se relacionan con buena respuesta al tratamiento y con mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad.

Prurito

El mecanismo de acción con el que se asocia puede ser como efecto indirecto y directo en la piel, siendo consecuencia de otros factores asociados con la producción de prurito, como colestasis, xerosis, enfermedad renal

y enfermedad tiroidea debido a la toxicidad del tratamiento a estos órganos. El prurito asociado con el tratamiento es más frecuente con nivolumab si se compara contra pembrolizumab en un 31 y 25.8%, respectivamente. Sin embargo, ocurre lo contrario cuando se reporta prurito de alto grado, que es más frecuente en los pacientes tratados con pembrolizumab (2.3%). En un estudio unicéntrico que incluyó 181 pacientes se reportó prurito en 17 al 60% de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y del 19 al 24% de los que recibían nivolumab^{7,8} en promedio después de 6 meses de iniciada la terapia. La aparición de este efecto adverso no muestra, a diferencia de otros efectos adversos, mejoría en la supervivencia de los pacientes.⁷

Dermatosis

La manifestación suele ser polimorfa, desde reacciones tipo liquenoide hasta dermatosis vesículo-ampollosas. La afectación en la piel es más frecuente con la terapia con nivolumab (41.5%) comparada con pembrolizumab (16.7%) Las características de éstas se resumen en el **Cuadro 1**.

Reacción liquenoide: afecta primordialmente el tórax anterior y la espalda y suele acompañarse de prurito. También puede afectar la mucosa oral y genital. La manifestación clínica puede ser desde las pápulas típicas de liquen plano con estrías de Wickham a la dermatoscopia hasta lesiones papuloescamosas u otras variantes, como liquen escleroso y atrófico. Otras manifestaciones incluyen la mucositis oral, gingivitis y síndrome sicca.⁹ Menos frecuente aún es la afectación palmoplantar; sin embargo, se ha descrito. Existen reportes de caso de cambios ungueales después de 10 meses del inicio del tratamiento con nivolumab caracterizados por eritema de la lúnula y onicólisis proximal y lateral con adecuada

Cuadro 1. Correlación de las variables en las diferentes dermatosis similares a vitiligo

Efecto adverso	Tiempo de inicio	Porcentaje de incidencia	Topografía
1. Prurito	3-8.1 meses ¹	10-47% ¹	
2. Efectos secundarios en la piel			
Reacción liquenoide	8.3 meses (media) Un día a un año	7 ² -25%	Tórax anterior, posterior, mucosas
Eccema	10.3 meses	25%	Tórax y extremidades
Psoriasis	Cuarto ciclo		
Penfigoide ampolloso	102-190 días		Tórax y extremidades
Vitiligo	10.3 meses	7.5-10%	Tórax y extremidades

respuesta a tratamiento con infiltración de triamcinolona y corticosteroides tópicos de muy alta potencia en oclusión.¹⁰

El 90% muestra patrón liquenoide al análisis histopatológico, mientras que un 10% muestra daño de interfaz vacuolar. Otros hallazgos son hiperqueratosis, acantosis e hipergranulosis en el acrosiringio, además de positividad a CD163 al análisis inmunohistoquímico, lo que corrobora la existencia de histiocitos.

Eccema: la manifestación clínica no difiere de los casos no relacionados con inmunoterapia, acompañada de prurito. La histopatología muestra una dermatitis espongiforme.

Psoriasis: se han reportado casos de exacerbación de psoriasis preexistente y reacción psoriasiforme. El riesgo de padecer esta reacción se describe hasta en un 71% de los casos de pacientes con antecedente personal. Hasta 2018 se habían reportado 35 casos de exacerbación de psoriasis asociada con antiPD1-antiPDL1.¹¹ Estos cambios se explican por la probable disregulación relacionada con la pérdida de la tolerancia de autoantígenos en pacientes predispuestos y aumento de respuesta TH17.¹¹

Los hallazgos también incluían placas queratósicas en la región palmoplantar y cambios

ungueales.¹² Las opciones terapéuticas incluyen metotrexato, retinoides sistémicos como acitretina o fototerapia.

Dermatitis vesiculoampollosas

Penfigoide ampolloso: ocurre en menos del 1% de los casos.⁷ Existe la hipótesis de que el bloqueo de los linfocitos B promueve la respuesta a otros antígenos. La histología es indistinguible de otros casos no relacionados con inmunoterapia, se observa una ampolla subepidérmica con infiltrado abundante en eosinófilos e inmunofluorescencia positiva para IgG y C3 en la membrana basal en patrón lineal. Esta dermatosis es persistente meses después de finalizar el tratamiento, con el riesgo de exacerbación de la dermatosis con la readministración del anti-PD1 vinculado.¹³

Otras dermatosis ampollosas reportadas son liquen plano ampolloso, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme y síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.¹⁴

Otras: alopecia areata (1-2%), que puede afectar la piel cabelluda, las cejas o la barba, el recrecimiento de pelo puede mostrar poliosis.

También se han reportado casos de lupus eritematoso sistémico, estomatitis, pitiriasis

liquenoide-like y dermatitis acneiforme, síndrome de Sweet, fascitis eosinofílica, xerosis o xerostomía (4-7%), así como disgeusia en menos del 3% de los casos,⁷ urticaria, hiperhidrosis, retraso en la cicatrización, radiosensibilización¹⁴ y afectación cutánea.⁷ Existe un reporte de caso de vasculitis manifestada con livedo reticularis y necrosis digital sin hallazgos inmunológicos relacionados con otras enfermedades.¹⁵

También se ha reportado en pacientes con síndrome de Sjögren empeoramiento del cuadro clínico o casos *de novo*.⁷

Reacciones que afectan la pigmentación: el vitíligo es más frecuente en terapia con pembrolizumab (8.3-10%) comparado con nivolumab (7.5-8.3%),⁷ aunque en algunos otros reportes la incidencia se estima en un 25.7% en pacientes que reciben tratamiento contra melanoma; sin embargo, también se reporta con menos frecuencia en otras enfermedades, como cáncer pulmonar de células no pequeñas¹⁶ y adenocarcinoma de pulmón.¹⁷ La despigmentación se debe a la reacción cruzada entre los antígenos de melanoma con melanocitos normales, como GP100, MART1, TRP1, TRP2 y tirosinasa. El vitíligo que sobreviene en este contexto tiene distribución bilateral, simétrica, que puede ir precedida de eritema macular. Otra manifestación es la que rodea las metástasis o sitios de cicatrización de ganglios linfáticos. De forma aislada también puede afectar las cejas, las pestañas o el pelo de la piel cabelluda. Existen casos reportados de repigmentación asociada con la recurrencia de melanoma.¹⁸

Otras reacciones descritas son disminución del número de lesiones melanocíticas, como lentigos solares, queratosis seborreicas y nevos melanocíticos.¹⁹

AntiPD-L1

Los anticuerpos anti PD-L1 son durvalumab, avelumab y atezolizumab. Los efectos adversos cutáneos de este grupo de fármacos son similares con los anti-PD1 y se reportan en el 17% de los pacientes. Los efectos reportados son prurito (6-25%), exantema sin especificar la morfología (7-16%), así como vitíligo (1-2%).

Sibaud y su grupo reportan que la incidencia de exantema en pacientes en tratamiento con anti-PD-L1 es menor comparada con la de anti-PD1, del 9 al 14%; la morfología es maculopapular que puede empeorar con la administración de cada ciclo. Afecta el tronco y las extremidades y generalmente no afecta la cara.²⁰

Otras manifestaciones menos frecuentes son los trastornos ampollosos en aproximadamente el 1% de los pacientes.²¹ El tiempo de aparición fue de 2 semanas a 20 meses con media de 6.25 meses. El análisis histopatológico demostró el diagnóstico de penfigoide ampolloso y enfermedad lineal por IgA.

Tratamiento

Las dermatosis asociadas con prurito deben tratarse con antihistamínicos, agonistas GABA, así como antidepresivos; la terapia tópica incluye corticosteroides tópicos. En casos severos debe considerarse la administración de corticosteroides sistémicos, metotrexato o retinoides sistémicos, así como la suspensión del tratamiento de forma temporal.

En el caso del vitíligo inducido por terapia dirigida se recomienda la fotoprotección estricta, así como la aplicación de corticosteroides tópicos cada 12 horas; si la superficie corporal

afectada es mayor al 10% puede considerarse la fototerapia.²²

CONCLUSIONES

Es importante comentar a los pacientes los efectos adversos que se esperan en la piel, el pelo y las uñas con la inmunoterapia, en el caso del vitiligo inducido por estos fármacos debe mencionarse que se considera un factor de respuesta al tratamiento y de aumento de la supervivencia para mejorar el apego a la terapia dirigida.

REFERENCIAS

- Feld E, Mitchell TC. Immunotherapy in melanoma. *Immunotherapy* 2018; 10 (11): 987-998. doi: 10.2217/imt-2017-0143.
- De Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 57. doi: 10.1007/s11864-016-0434-0.
- Ramelyte E, Schindler SA, Dummer R. The safety of anti PD-1 therapeutics for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (1): 41-53. doi: 10.1080/14740338.2016.1248402.
- Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung D, Moy AP, Kern JA, Lacouture ME. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (5): 1255-1268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132>.
- Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 158-176. doi: 10.1111/cup.12858.
- Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 455-461.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.029.
- Salinas N, Nowak E, Etienne M, Legoupil D, Fouchard M, Brenaut E, Misery L. Causes of pruritus in patients treated with immune checkpoint inhibitors for melanomas or skin carcinomas. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 632683. doi: 10.3389/fmed.2021.632683.
- Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Ann Dermatol Venereol* 2018; 145: 313-30. doi: 10.1016/j.annder.2018.01.047.
- Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26 (12): 2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383.
- Van Damme C, Sibaud V, André J, Richert B, Berlingin E. Anti-programmed cell death protein 1-induced lichenoid changes of the nail unit: Histopathologic description. *JAAD Case Rep* 2021; 10: 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.02.016>.
- De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis vulgaris exacerbation during treatment with a PD-1 checkpoint inhibitor: Case report and literature review. *Case Rep Dermatol* 2018; 10 (2): 190-197. doi: 10.1159/000491572.
- Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, Soupos N, Triantafyllopoulou I, Panoutsopoulou I, Aravantinos G, Syrigos K, Stratigos A. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer* 2017; 41 (6): 407-412. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2017.10.003.
- Tripathi A, Kaymakcalan MD, LeBoeuf NR, Harshman LC. Programmed cell death-1 pathway inhibitors in genitourinary malignancies: specific side-effects and their management. *Curr Opin Urol* 2016; 26: 548-555.
- Hwang SJE, Fernández-Peñas P. Adverse reactions to biologics: Melanoma (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 82-92. doi: 10.1159/000478081.
- Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017; 17: 327. doi: 10.1186/s12885-017-3313-6.
- Kosche C, Mohindra N, Choi JN. Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *JAAD Case Rep* 2018; 4 (10): 1042-1044. doi: 10.1016/j.jdc.2018.08.009.
- Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, Kanazu M, et al. Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer* 2017; 109: 42-44. doi:10.1016/j.lungcan.2017.04.019.
- Nakamura Y, Teramoto Y, Asami Y, Matsuya T, Adachi JI, Nishikawa R, Yamamoto A. Nivolumab therapy for treatment related vitiligo in a patient with relapsed metastatic melanoma. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 942-4. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1679.
- Wolner ZJ, Marghoob AA, Pulitzer MP, Postow MA, Marchetti MA. A case report of disappearing pigmented skin lesions associated with pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2018; 178 (1): 265-269. doi: 10.1111/bjd.15354.
- Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28 (4): 254-63. doi: 10.1097/CCO.0000000000000290.
- Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F Jr, Sznol M, Petrylak DP, Fischbach N, Goldberg SB, Decker RH, Stamatouli AM, Hafez N, Glusac EJ, Tomayko MM, Leventhal JS. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating

- the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (6): 1081-1088. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.008.
22. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la Dermatitis Atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas. Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:
<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”