



## Τοξικότητα ονύχων, τριχών και εμφάνιση λεύκης μετά από λήψη πεμιγατινίμπης

Αναστασία Πολίτη, Ιωάννα Α. Πάσχου, Αντώνης Τσιμπιδάκης, Αλέξανδρος Στρατιγός, Βασιλική Νικολάου

Α Κλινική Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Ανδρέας Συγγρός, Αθήνα

## Nail, hair toxicity and occurrence of vitiligo after receiving pemigatinib

Anastasia Politi, Ioanna A. Paschou, Antonis Tsimpidakis, Alexandros Stratigos, Vasiliki Nikolaou

1st Department of Dermatology-Venereology, Faculty of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Andreas Sygros ital

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι διαταραχές όνυχος και μελάγχρωσης αποτελούν συχνές παθήσεις προσέλευσης των ασθενών στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία. Πέρα από τα συνήθη αίτια, μπορούν να προκύψουν και ως ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου. Παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση τοξικότητας ονύχων, τριχών και εμφάνιση λεύκης μετά από λήψη πεμιγατινίμπης, η οποία είναι αναστολέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-2 (Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, FGFR2) που χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία προχωρημένου σταδίου χολαγγειοκαρκινώματος.

**ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ:** Τοξικότητα όνυχος, λεύκη, πεμιγατινίμπη

### ABSTRACT

Nail and skin pigmentation disorders are common outpatient conditions. In addition to the common known causes, they can also occur as an adverse drug reaction. We herein present an interesting case of nail and hair toxicity along with vitiligo appearance after treatment with pemigatinib. Pemigatinib is a fibroblast growth factor receptor inhibitor-2 (FGFR2) used in the treatment of advanced stage cholangiocarcinoma.

**KEYWORDS:** Nail toxicity, vitiligo, pemigatinib

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 47 ετών, με ιστορικό χολαγγειοκαρκινώματος από τριετίας και λεμφαδενικών μεταστάσεων από έτους, προσήλθε στο νοσοκομείο μας λόγω δερματικού εξανθήματος μετά από παραπομπή από τον θεράποντα ογκολόγο. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται ιστορικό υπερθυρεοειδισμού από βετίας.

Ο ασθενής υποβλήθηκε αρχικά σε θεραπεία για το πρωτοπαθές καρκίνωμα με σισπλατίνη για 5 μήνες, ακολουθούμενη από εκτεταμένη αριστερή ηπατεκτομή. Λόγω υποτροπής της νόσου έγινε έναρξη ανοσοθεραπείας με πεμπρολιζουμάμπη για 8 μήνες χωρίς ανταπόκριση, ενώ παρουσίασε πρόοδο νόσου με υποδόριες μεταστάσεις και μεταστάσεις στομάχου. Ως εκ τούτου, αποφασίστηκε η έναρξη θεραπεί-



ας με τον αναστολέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-2, Remizatinib, (13,5 mgr per os/24h για 14 ημέρες, διακοπή για 7 ημέρες) για 6 μήνες. Μετά τον πρώτο κύκλο θεραπείας με Remizatinib, ο ασθενής παρουσίασε ονυχόλυση όλων των ονύχων χεριών και ποδών, αποκόλληση ονυχιαίας πλάκας και υπονύχια υπερκεράτωση (Εικόνα 1Α-Ε). Επιπλέον εμφάνισε ξηρότητα του δέρματος, λέπτυνση των

τριχών και μία υπόλευκη κηλίδα στο τριχωτό της κεφαλής κλινικά συμβατή με λεύκη (Εικόνα 1ΣΤ). Ετέθη η διάγνωση της τοξικότητας ονύχων λόγω χορήγησης του FGFR αναστολέα και συστήθηκε τοπική περιποίηση με αντισηπτικά σκευάσματα (spray οκτενιδίνης) και μαλακτικά σκευάσματα με ουρία, καθώς οι βλάβες δεν είχαν επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.



**ΕΙΚΟΝΑ 1** | Α-Ε. Διαταραχές ονύχων στα άνω και κάτω άκρα: ονυχόλυση, ονυχοδυστροφία, ονυχοδυσχρωμία, υπονύχια υπερκεράτωση (ΣΤ) υπόλευκη κηλίδα στο τριχωτό της κεφαλής.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το Pemizatinib (πεμιγατινίμπη) είναι ένας αναστολέας του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών-2 (Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, FGFR2) που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανεγχείρητου, τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκίνου, καθώς και μυελοειδών ή λεμφοειδών νεοπλασμάτων με αναδιατάξεις του FGFR<sup>1</sup>. Ο υποδοχέας FGFR εμπλέκεται σε σημαντικές βιολογικές λειτουργίες όπως η κυτταρική διαφοροποίηση και η επιβίωση των κυττάρων. Η οικογένεια FGFR περιλαμβάνει πέντε μέλη: FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 και FGFR5<sup>2</sup>. Οι FGFRs 1-4 είναι κινάσες τυροσίνης υποδοχέα που αποτελούνται από μια περιοχή δέσμησης εξωκυτταρικού συνδέτη και μια περιοχή κινάσης τυροσίνης, που εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη.<sup>2</sup> Συντήξεις FGFR και άλλες αλλοιώσεις έχουν αναφερθεί σε ένα ευρύ φάσμα συμπαγών όγκων, συμπεριλαμβανομένου του χολαγγειοκαρκινώματος, του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, του καρκίνου του πνεύμονα, και του γλοιοβλαστώματος. Καθώς τα FGF δρουν με άλλα μόρια σηματοδότησης, ρυθμίζουν διαδικασίες όπως η αναγέννηση και η επούλωση ιστών.<sup>2</sup> Η πεμιγατινίμπη σχετίζεται με παροδικές και συνήθως ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά δεν έχει συνδεθεί πειστικά με περιπτώσεις κλινικά εμφανούς ηπατικής βλάβης με ίκτερο<sup>1</sup>. Η αναστολή της σηματοδότησης FGFR μπορεί να οδηγήσει σε πλήθος ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η υπερφωσφαταιμία, η οποία πιστεύεται ότι προκύπτει από την αναστολή της σηματοδότησης FGFR στο εγγύς νεφρικό σωληνάριο, καθώς και άλλα που σχετίζονται με στοχευόμενες επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλωπεκίας, της ξηροστομίας/ξηροστομίας, αλλά γές στα νύχια και άλλα δερματολογικά συμβάντα<sup>2,3,4</sup>.

Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, οι αναστολείς του FGFR συνδέονται με δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τριχόπτωση/αλωπεκία, ξηροδερμία, ασβέσωση, το σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES), διαταραχές των ονύχων (ονυχόλυση, παρωνυχία), στοματίτιδα (στοματική βλεννογονίτιδα, ξηροστομία,)<sup>2</sup> Πίνακας 1. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί πλήρως. Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής του FGFR σε κερατινοκύτταρα, που προκαλεί δυσρύθμιση του τριχοθυλακίου, ομοιόσταση και επιδερμικός πολλαπλασιασμός<sup>2</sup>.

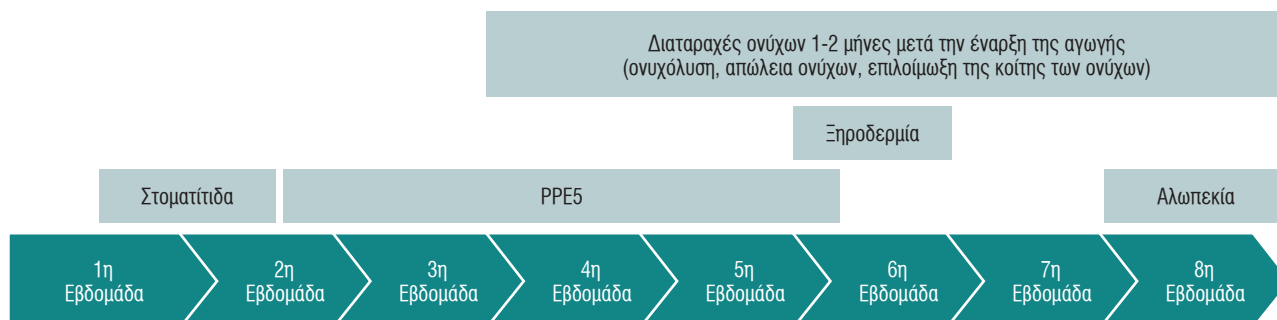
**ΠΙΝΑΚΑΣ 1** Ανεπιθύμητες ενέργειες FGFRis

<b>Δερματικές Ανεπιθύμητες ενέργειες αναστολέων του FGFR</b>	
<b>Δέρμα</b>	
	Ξηροδερμία
	Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία
	Calcinosis cutis
<b>Εξαρτήματα</b>	
<b>Νύχια</b>	
	Ονυχόλυση
	Περιονυχία
	Γραμμές Beau/ονυχομάδηση
	Ονυχόσχιση
<b>Τρίχες</b>	
	Αλωπεκία
	Λέπτυνση τριχών
	Τριχομεγαλία βλεφαριδών
<b>Βλεννογόνοι</b>	
	Ξηροστομία
	Στοματίτιδα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα νύχια συνήθως αναπτύσσονται εντός 1–2 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να παραταθούν και να εξασθενήσουν. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν πόνο και δυσφορία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή της θεραπείας<sup>5</sup>, (Εικόνα 2).

Αξίζει να τονιστεί η πολύ ταχεία εμφάνιση ονυχόλυσης στο περιστατικό μας καθώς και ο συνδυασμός με τις βλάβες στις τρίχες. Η λεύκη θα μπορούσε να αποδοθεί στην προηγούμενη χορήγηση πεμπρολιζουμάμπης. Εν τούτοις, η λεύκη αναπτύχθηκε παράλληλα με τις βλάβες των ονύχων και 2 μήνες μετά την διακοπή της ανοσοθεραπείας. Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναφερθεί εμφάνιση λεύκης μετά από χορήγηση του συγκεκριμένου φαρμάκου.

Με την αυξανόμενη χρήση των στοχεύουσων θεραπειών, είναι σημαντικό να υπάρξει ευαισθητοποίηση στη δερματολογική κοινότητα για την αντιμετώπιση και διάγνωση των παθήσεων που σχετίζονται με αυτές. Η κατανόηση των μηχανισμών και η έγκαιρη αναγνώριση των παρενεργειών μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση της διαχείρισης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.



**ΕΙΚΟΝΑ 2** | Χρονολογική συσχέτιση χορήγησης FGFR2 και δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών\*

PPE5: Παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία.

Πηγή φωτογραφίας: Figure 2 doi: 10.1002/onco.13552<sup>2</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Pemigatinib. 2022 Nov 30. PMID: 36592395.
2. LA couture ME, Sibaud V, Anadkat MJ, Kaffenberger B, Leventhal J, Guindon K, Abou-Alfa G. Dermatologic Adverse Events Associated with Selective Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitors: Overview, Prevention, and Management Guidelines. *Oncologist*. 2021 Feb;26(2):e316-e326. doi: 10.1002/onco.13552. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33021006; PMCID: PMC7873330.
3. Katoh M. FGFR inhibitors: Effects on cancer cells, tumor microenvironment and whole-body homeostasis (review). *Int J Mol Med* 2016;38:3-15.
4. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, et al. Targeting FGFR signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:2684-2694.
5. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:327-333.

Συγγραφέας Αλληλογραφίας

**Αναστασία Πολίτη**

Email: anastasia.k.politi@gmail.com