



Клиническое наблюдение

Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом (клиническое наблюдение)

Хлебникова А.Н.¹ • Шикина В.Е.¹ • Баграмова Г.Э.²

Хлебникова Альбина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация. E-mail: alb9696@yandex.ru

Шикина Валентина Евгеньевна – канд. мед. наук, профессор кафедры онкологии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>.
E-mail: shik-val@mail.ru

Баграмова Гаянэ Эрнестовна – д-р мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

Ингибитор тирозинкиназы иматиниб – стандартный метод лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО). Курсы терапии достаточно длительные и, как правило, хорошо переносятся. Однако с частотой от 7 до 88,9% случаев на фоне лечения развивается кожная сыпь. Мы приводим клиническое наблюдение пациентки, страдающей ГИСО, которая в течение года получает терапию иматинибом в дозе 400 мг/сут. Через несколько недель от начала терапии развился отек лица, через 4 месяца – псориазиформные высыпания, которые были изначально приняты за псориаз. Через 8 месяцев появилась лихеноидная сыпь на коже паховой области, слизистой полости рта, языка, вульвы. Лихеноидные высыпания клинически имели сходство с красным плоским лишаем. Для подтверждения диагноза была выполнена биопсия псориазиформного и лихеноидного очага. Гистологическое исследование подтвердило наличие лекарственно-индуцированной сыпи. Лечение псориазиформных высыпаний топическими глюкокортикостероидами привело к регрессу некоторых бляшек, хотя часть высыпаний сохранялась. Полный регресс лихеноидных высыпаний в паховой области и на слизистой

вульвы, уменьшение количества очагов на слизистой полости рта и языка констатировали после 6-недельного ежедневного использования 0,1% мази такролимуса. Терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут не прерывалась. Клиническое наблюдение иллюстрирует возможность одновременного развития на фоне терапии иматинибом лихеноидной и псориазоподобной сыпи с поражением кожи и слизистых оболочек и демонстрирует первый успешный опыт лечения лихеноидных высыпаний 0,1% мазью такролимуса.

Ключевые слова: иматиниб, лекарственно-индуцированная сыпь, лихеноидные высыпания, псориазиформные высыпания, кожа, слизистые оболочки, такролимус

Для цитирования: Хлебникова АН, Шикина ВЕ, Баграмова ГЭ. Лихеноидная и псориазоподобная лекарственно-индуцированная сыпь на фоне терапии иматинибом (клиническое наблюдение). Альманах клинической медицины. 2023;51(7): 417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-042.

Поступила 21.11.2023; принята к публикации 30.11.2023; опубликована онлайн 07.12.2023

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Российская Федерация

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) – наиболее распространенные новообразования в группе мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Они возникают в любом отделе желудочно-кишечного тракта, но наиболее часто поражают желудок (в 40–60% случаев) и тонкую кишку (30–35%) [1]. ГИСО содержат мутации в генах *KIT* и альфа-рецептора тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRA*), которые выступают в качестве основных онкогенных факторов примерно у 80 и 10% пациентов с ГИСО соответственно [1]. До 2000 г. ГИСО лечили исключительно оперативным вмешательством, что позволяло добиться 5-летней выживаемости не более чем у 50–65% больных [1]. Адьювантная системная химиотерапия, особенно у больных с диссеминацией процесса, к улучшению выживаемости не приводила.

Значительного прогресса в лечении больных ГИСО удалось добиться после введения в 2001 г. в клиническую практику ингибитора тирозинкиназы BCR-ABL, получившего название «иматиниб». Препарат подавляет тирозинкиназу BCR-ABL, вызывающую онкогенную трансформацию клеток. Постоянная активность этого фермента стимулирует клетку к делению независимо от сигналов факторов роста, что приводит к избыточной пролиферации [2]. Иматиниб также может блокировать рецептор тромбоцитарного фактора роста (*PDGFRA*), который относится к рецепторам с тирозинкиназной активностью, и *c-kit* [2]. Иматиниб признан стандартным методом лечения ГИСО с улучшением показателей выживаемости как при адьювантной, так и при палиативной терапии [1]. Несколько исследований показали, что длительное применение адекватной дозы иматиниба имеет решающее значение для достижения лучших клинических результатов. Долгосрочное применение иматиниба (не менее 3 лет) рекомендуется для пациентов с высоким риском ГИСО в адьювантной терапии [2]. При метастатических или нерезектабельных ГИСО в соответствии с текущими рекомендациями по лечению предписано постоянное применение иматиниба, поскольку после прерывания лечения часто происходит быстрое прогрессирование заболевания [1, 2]. Более того, уровень иматиниба в плазме коррелирует с клиническим эффектом [2].

Препарат обычно хорошо переносится, однако 5,4% пациентов вынуждены прекращать лечение из-за побочных эффектов. Большинство явлений, наблюдаемых после приема иматиниба, имеют легкую или среднюю степень тяжести (1-я или 2-я степень согласно шкале тяжести побочных эффектов Национального института рака США

(англ. National Cancer Institute, NCI)). Как правило, это отек, мышечные судороги, диарея, тошнота, мышечно-скелетная боль, боль в суставах, боль в животе, головная боль, кожные высыпания [3]. Серьезные побочные эффекты (3-я или 4-я степень) включают нейтропению, тромбоцитопению, анемию и повышение уровня ферментов печени [3].

Один из наиболее частых побочных эффектов при использовании иматиниба – кожная сыпь, ее частота варьирует от 7 до 88,9% случаев [4]. Сообщалось о различных типах кожных реакций после применения иматиниба. Обычно они неспецифические – макулярно-папулезная сыпь, поверхностный отек или зуд. Реже регистрируют кожные проявления с клинически специфическими характеристиками: лихеноидную сыпь, псориазоподобную сыпь, острый генерализованный экзантематозный пустулез, синдром Стивенса – Джонсона и др. [5]. Наряду с кожей могут вовлекаться слизистые оболочки. Как правило, кожная сыпь возникает через несколько месяцев после начала приема иматиниба. Ее появление наблюдали у 21–88% пациентов, получавших дозу иматиниба 400–800 мг/сут, и только у 7%, принимавших субтерапевтическую дозу 25–140 мг/сут [4]. Этот факт, наряду с относительно низкой молекулярной массой препарата, позволяет предположить, что кожная токсичность иматиниба опосредована скорее токсическим фармакологическим эффектом, чем иммуногенным.

Учитывая широкое применение таргетной терапии у онкобольных, весьма актуальным видится информирование врачебного сообщества о разнообразных вариантах проявления кожной токсичности. В литературе чаще всего встречаются описания нежелательных дерматологических побочных эффектов, возникших на фоне лечения иматинибом, в виде одного вида сыпи с преимущественной локализацией на коже. Поражения слизистых оболочек регистрируются гораздо реже. Единичные сообщения описывают появление кожных высыпаний различного вида у одного и того же пациента. Ниже мы приводим наблюдение пациентки, получавшей иматиниб в связи с ГИСО тонкой кишки, у которой развились нежелательные побочные эффекты в виде отека, лихеноидных высыпаний на коже, слизистой полости рта и гениталий, псориазоподобной сыпи.

Клиническое наблюдение

Больная Щ., 56 лет, обратилась в апреле 2023 г. с жалобами на высыпания на коже, слизистых оболочках полости рта и гениталий.

В январе 2022 г. у пациентки было выявлено новообразование тонкой кишки и выполнена хирургическая



резекция. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлен иммуноморфотип злокачественной ГИСО. Установлен диагноз ГИСО тонкой кишки рТ3N0M0, IIIВ стадия. Через 4 месяца после операции в мае 2022 г. выявлен продолженный рост опухолевых имплантов в брыжейке тонкой, толстой кишки по брюшине. Рекомендована таргетная терапия иматинибом в дозе 400 мг/сут. В июле 2022 г. при магнитно-резонансной томографии брюшной полости зафиксирована положительная динамика в виде уменьшения очагов канцероматоза, рекомендовано продолжить терапию иматинибом. Пациентка отметила постоянную отечность лица и усиление периорбитального отека в утренние часы. Она была информирована онкологом о подобной побочной реакции и воспринимала это спокойно. В сентябре 2022 г. отметила появление высыпаний на коже кистей, в октябре 2022 г. аналогичные высыпания распространились на кожу туловища и волосистой части головы. Дерматологом поликлиники был диагностирован псориаз, рекомендован наружно бетаметазон в сочетании с салициловой кислотой. В результате местного лечения большая часть эфлюоресценций на коже разрешилась. При контрольной магнитно-резонансной томографии брюшной полости в октябре 2022 г. зарегистрирована положительная динамика в виде уменьшения размеров контрольного узла в брыжейке кишки, при ультразвуковом исследовании малого таза – уменьшение размеров дополнительного образования малого таза. Терапия иматинибом была продолжена. В феврале 2023 г. появился зуд в области вульвы, пациентка обратилась к гинекологу, который выявил высыпания в данной области и рекомендовал консультацию дерматолога. При совместном осмотре гинекологом и дерматологом поликлиники был предположен диагноз склероатрофического лишена. Местное лечение эпителизирующими средствами не давало эффекта. В марте 2023 г. появились высыпания на спинке языка. Для уточнения диагноза и выработки тактики лечения пациентка была направлена в клинику.

При осмотре: процесс локализовался на коже лица, туловища, волосистой части головы, паховой области, коже и слизистой вульвы, ануса, коже кистей, слизистой оболочке полости рта и красной каймы губ.

Кожа лица слегка отечна и гиперемирована, лицо имело «лунообразную» форму. На коже туловища в области груди и боковых поверхностей живота отмечались папулы розового цвета, единичные бляшки размером 1,0 × 1,0 см розового цвета с наслоением белых чешуек на поверхности (рис. 1). Феномен псориазической триады отрицательный. На коже волосистой части головы в затылочной области – очаг размером 3,0 × 2,0 см, в центре которого наслоение плотных серебристых чешуек, по периферии – область гиперемии (рис. 2А). На ладонной и боковой поверхности первого и второго пальцев правой кисти – участки гиперкератоза желтого цвета с белыми чешуйками (рис. 3).



Рис. 1. Псориазиформные высыпания на коже туловища

На коже паховой области, больших половых губ – папулы синюшного цвета, полигональные вытянутые с блеском при боковом освещении. На слизистой больших и малых половых губ, ануса – белесоватые папулы, сливающиеся в бляшки (рис. 4А). На слизистой щек – белесоватые папулы, сливающиеся в ретикулярные бляшки, отдельные белесоватые папулы – на спинке языка (рис. 5). На красной кайме нижней губы в латеральных частях – белесоватые вытянутые бляшки размером 1,0 × 0,5 см. Субъективно пациентка отмечала зуд в области гениталий.

Клиническая картина высыпаний на коже туловища и волосистой части головы напоминала псориазические высыпания, на коже паховой области, на слизистой полости рта и гениталий, красной каймы нижней губы – красный плоский лишай. Учитывая анамнез

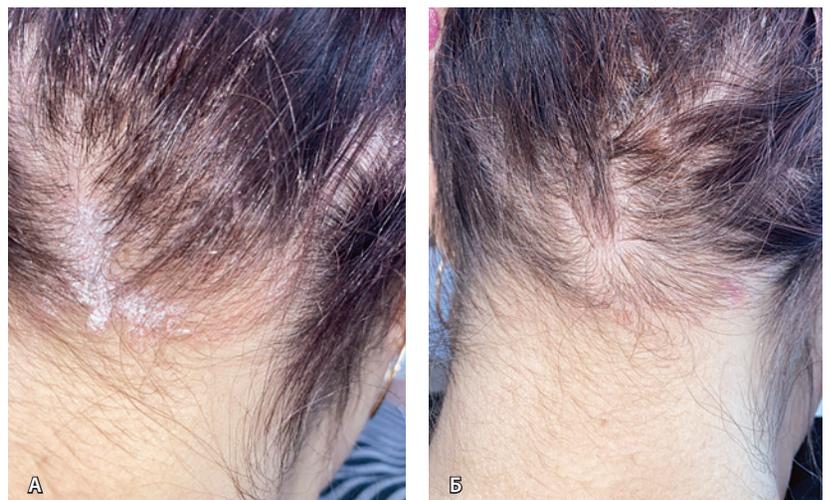


Рис. 2. Псориазиформный очаг на волосистой части головы: А – до лечения, Б – состояние после лечения



Рис. 3. Гиперкератотические псориазiformные очаги на боковой поверхности указательного пальца (А), на ладонной поверхности большого пальца (Б)

заболевания, из которого было известно, что высыпания развились на фоне приема иматиниба, нельзя было исключить лекарственно-индуцированную лихеноидную и псориазiformную сыпь. Для уточнения диагноза была выполнена диагностическая биопсия из очага на волосистой части головы и паховой области.

При гистологическом исследовании биоптата из очага на волосистой части головы выявлено: эпидермис с очаговым паракератозом, незначительным акантозом, фокусами спонгиоза. В верхних отделах дермы – периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты, единичные меланофаги. При гистологическом

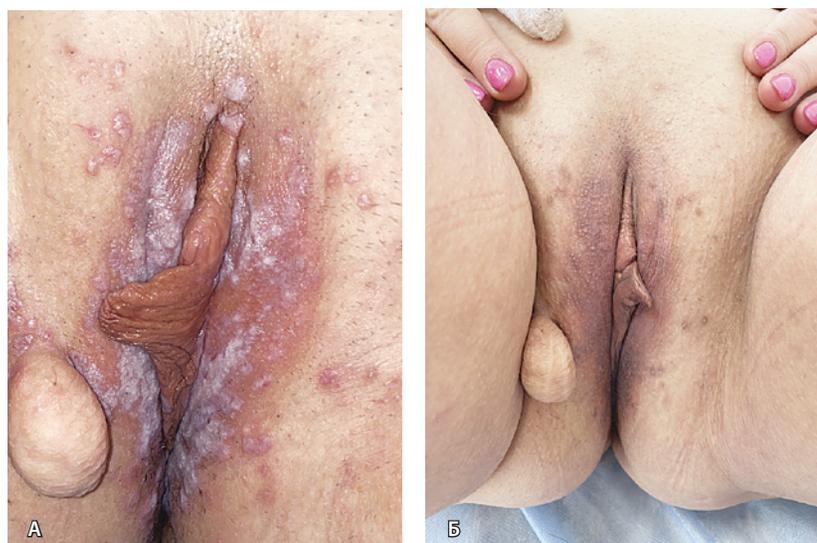


Рис. 4. Лихеноидные высыпания на слизистой вульвы и коже паховой области: А – до лечения, Б – состояние после лечения

исследовании очага из паховой области – эпидермис с очаговым паракератозом, акантозом, фокусами спонгиоза, незначительным очаговым гранулезом. В верхних отделах дермы – лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью эозинофилов, единичные меланофаги. Заключение: гистологические изменения в двух биоптатах не обладают нозологической специфичностью, нельзя исключить лекарственную токсическую реакцию.

На основании анамнеза, клинической картины и гистологического заключения был установлен диагноз лекарственно-индуцированной псориазiformной и лихеноидной сыпи кожи и слизистых оболочек на фоне приема иматиниба.

Рекомендовано лечение: метилпреднизолона ацепонат 2 раза в день на высыпания на коже туловища и волосистой части головы, правой кисти, такролимус 0,1% 2 раза в день на высыпания на слизистой полости рта и гениталий, красной каймы нижней губы. Терапия иматинибом 400 мг/сут не прекращалась.

Через 6 недель после начала наружной терапии отмечена положительная динамика: разрешение высыпаний на слизистой гениталий, пигментные пятна на месте папул на коже паховой области и больших половых губ (рис. 4Б), уменьшение количества высыпаний на слизистой полости рта и языка (рис. 6), разрешение бляшек на красной кайме нижней губы, разрешение центральной части очага в затылочной области (рис. 2Б). Единичные папулы и бляшки на коже туловища и очаги на пальцах кисти сохранились.

Обсуждение

Иматиниб представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы BCR-AB, одобрение которого в 2001 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration, FDA) произвело революцию в лечении пациентов с хроническим миелолейкозом и значительно увеличило их общую выживаемость [6]. Иматиниб также одобрен для лечения других заболеваний: нерезектабельных c-kit+ злокачественных ГИСО, острого лимфобластного лейкоза (Ph+), миелодиспластических синдромов с перестройкой гена *PDGFR*, гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза [2, 7, 8]. Показания к его назначению постоянно расширяются, поскольку препарат доказал свою эффективность при неоперабельной или метастатической выходящей дерматофибросаркоме, склеродермной реакции «трансплантат против хозяина», системном склерозе, системном мастоцитозе и меланоме с мутациями c-kit [9–11]. Обычно при хроническом миелолейкозе и ГИСО используют дозы иматиниба 400–600 мг/сут,

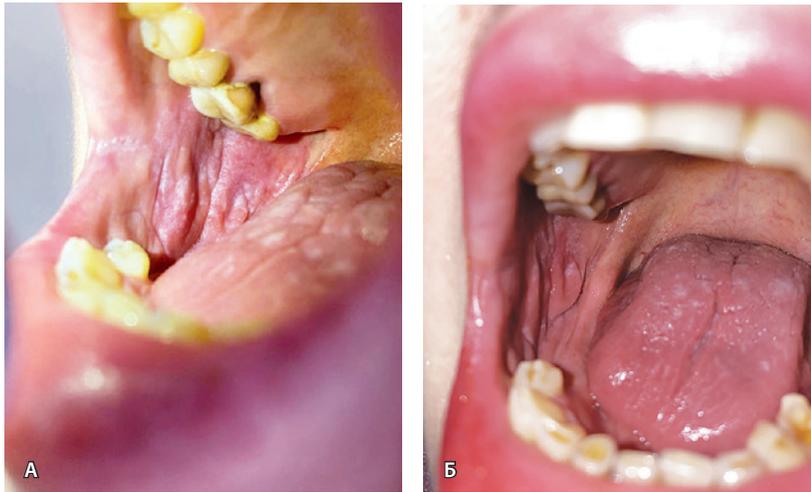


Рис. 5. Лихеноидные высыпания на слизистой оболочке полости рта и языка (правая щека): **А** – до лечения, **Б** – после лечения

а при остром лимфобластном лейкозе и выбухающей дерматофибросаркоме дозу повышают до 800 мг/сут [1, 6, 8, 9]. Поскольку клетки кожи, прежде всего кератиноциты, фибробласты, меланоциты, клетки эндотелия кожных сосудов экспрессируют внутриклеточные протеинкиназы и достаточное количество рецепторов к различным факторам роста, они реагируют на препараты, блокирующие данные компоненты процесса пролиферации, что приводит к появлению различных высыпаний. Вероятно поэтому на фоне приема иматиниба наиболее частым осложнением лечения становятся кожные токсические реакции.

К наиболее частым побочным эффектам со стороны кожи относится поверхностный отек. По данным ряда исследований, у 48–65% пациентов, получавших иматиниб, это осложнение развивается в течение 6 недель после начала лечения, нередко в связи с увеличением массы тела [12]. Отек обычно имеет легкую или умеренную интенсивность и проявляется на лице и особенно на веках, более выражен по утрам. Отеки конечностей встречаются гораздо реже. У 1–3% пациентов, получавших иматиниб, также наблюдалась центральная задержка воды, проявляющаяся в виде плеврального выпота и застойной сердечной недостаточности [13]. Считается, что поверхностный отек не зависит от дозы препарата и возникает в результате повышенного давления интерстициальной дермальной жидкости, вызванного ингибированием PDGFR, который отвечает за гомеостаз интерстициальной жидкости [12]. В большинстве случаев лечение поверхностных отеков не требует приостановки приема иматиниба или какого-либо специального

лечения. В некоторых случаях может быть полезным ограничение употребления соли с пищей и местное применение 0,25% фенилэфрина. Пациентам с центральным отеком могут быть показаны диуретики. У нашей пациентки отечность лица развилась через несколько недель после начала приема иматиниба и сохранялась на протяжении всего лечения. Более выраженный отек отмечался в периорбитальной области. По словам больной, она привыкла к этим изменениям кожи, и дополнительных терапевтических мероприятий не требовалось.

Лихеноидные реакции у пациентов, получавших иматиниб, встречаются достаточно редко, и в литературе имеются описания подобных изменений на коже и/или слизистых оболочках [12]. Обычно они возникают через 1–3 месяца после начала лечения иматинибом, хотя у некоторых пациентов поражения развивались через год [14, 15]. Эти реакции кажутся дозозависимыми, учитывая, что все сообщения касались пациентов, получавших высокие дозы препарата (> 400 мг/сут). У большинства пациентов не было необходимости в приостановке приема препарата, и реакции удовлетворительно купировались с помощью пероральных кортикостероидов или ацитретина [16]. Очень тяжелые реакции на фоне приема иматиниба наблюдали у пациентов, получавших дозу 600–1000 мг/сут [17].

Лихеноидная лекарственная сыпь представляет собой пограничный дерматит, вызванный приемом внутрь, контактом или вдыханием различных лекарств, и имеет латентный период, который колеблется от нескольких недель

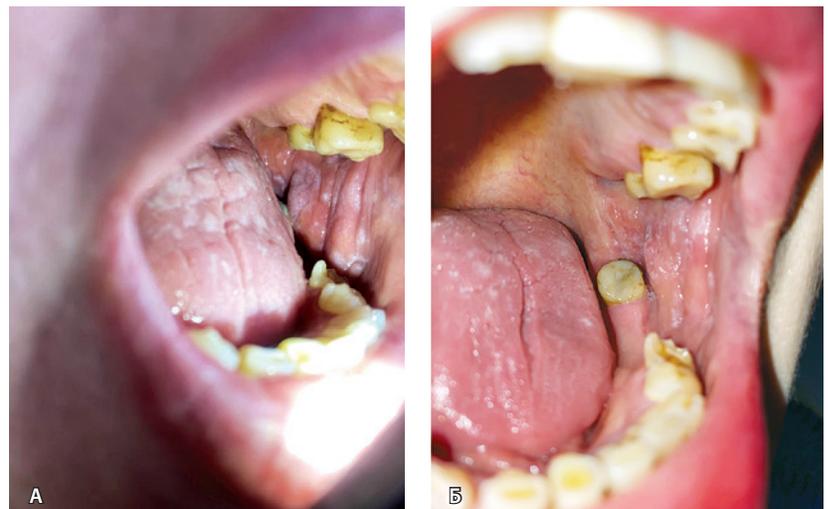


Рис. 6. Лихеноидные высыпания на слизистой оболочке полости рта и языка (левая щека): **А** – до лечения, **Б** – после лечения



до нескольких месяцев [17]. Эта реакция редко затрагивает слизистую оболочку полости рта. Скрытый период между началом лечения и появлением лихеноидной лекарственной сыпи может быть короче, если человек ранее подвергался воздействию агента. Лихеноидная лекарственная сыпь возникает на фоне приема различных лекарственных препаратов. По мере того как новые средства продолжают внедряться и назначаться, список препаратов, вызывающих лихеноидную лекарственную сыпь, постоянно расширяется. К ним обычно относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тиазидные диуретики, золото, противомаларийные препараты, пеницилламин, нестероидные противовоспалительные средства, зубные амальгамы, сульфасалазин, β -блокаторы и ингибиторы протонной помпы – и это далеко не полный список. Клинически высыпания часто напоминают красный плоский лишай, имея вид папул или бляшек, обычно расположенных на участках кожи, подверженных инсоляции [18]. В отличие от красного плоского лишая эти высыпания менее мноморфны, сопровождаются шелушением и экзематизацией, на их поверхности не видна сетка Уикхема. Лихеноидная лекарственная сыпь редко локализуется на слизистой оболочке полости рта и гениталий [19]. Выделяют гистологические особенности лихеноидной лекарственной сыпи, позволяющие дифференцировать ее с красным плоским лишаем. Наличие очагового паракератоза, глубокого периваскулярного и периаднексального инфильтрата, содержащего большое количество эозинофилов и плазматических клеток, свидетельствует о наличии лихеноидной лекарственной сыпи [14]. Гистопатология красного плоского лишая выявляет гиперкератоз без паракератоза, вакуолизацию клеток базального слоя, полосовидный лимфоцитарный инфильтрат на границе дермы и эпидермиса, тельца Сиватта (апоптотические кератиноциты) в базальном слое эпидермиса и недержание пигмента.

В нашем наблюдении отмечалось сочетанное поражение слизистой оболочки полости рта и языка, слизистой вульвы, проявляющееся в виде белесоватых удлиненных папул, которые местами сливались в ретикулярные бляшки. На коже больших половых губ и паховой области наблюдались отдельные папулы синюшного цвета, полигональной формы. Таким образом, имелось сочетанное поражение слизистых оболочек и кожи. Для проведения дифференциального диагноза с красным плоским лишаем было проведено гистологическое исследование, при

котором выявлялись очаги паракератоза и незначительного гранулеза, инфильтраты в верхней дерме с примесью эозинофилов, что указывало на лихеноидную токсическую реакцию. В литературе встречаются описания как лихеноидной токсической реакции, имитирующей красный плоский лишай, так и красного плоского лишая, индуцированного приемом иматиниба. Описаны единичные случаи не только одновременного поражения кожи и слизистых оболочек, но и вовлечения ногтевых пластинок. Так, подобная триада встречалась у 31-летнего мужчины, страдающего хроническим миелоидным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph+), получавшего иматиниб 400 мг/сут в течение 5 месяцев [20]. У него наблюдались генерализованные зудящие фиолетовые папулы, узелки и бляшки, симметрично поражающие кожу груди, рук, ладоней, бедер и подошв, а также поражение красной каймы губ, слизистой оболочки щек, языка и гениталий. Кроме того, на одной ногтевой пластинке образовались продольные бороздки. Совокупность подобных изменений (кожа, слизистые оболочки, ногтевые пластинки) позволяла заподозрить развитие у пациента красного плоского лишая. Но гистологическое исследование очага с кожи, при котором визуализировался очаговый паракератоз, экзоцитоз лимфоцитов в верхний эпидермис, глубокий периваскулярный инфильтрат с наличием эозинофилов, выявило лекарственную лихеноидную реакцию, что подтверждает необходимость морфологической верификации диагноза в подобных случаях.

Появление псориазоподобной сыпи на фоне лечения иматинибом описывалось в ряде сообщений. В исследовании с участием 54 пациентов, получавших иматиниб, у 4 развилась псориазоподобная сыпь в период от 1 до 7 месяцев после начала лечения, при этом у двух пациентов псориаз был в анамнезе, а у двух других кожные высыпания возникли впервые [21]. Сообщалось о псориазиформном ладонно-подошвенном гиперкератозе и дистрофии ногтей у 3 пациентов без псориаза в анамнезе на фоне лечения иматинибом хронической миелоидной лейкемии; после отмены препарата или снижения дозы у всех больных наступило улучшение [22]. Мы наблюдали у больной Ш. псориазоподобные очаги на коже туловища, на волосистой части головы в затылочной области, а также участки гиперкератоза с наслоением белесоватых чешуек на ладонной и боковой поверхности I и II пальцев правой кисти. Гистологическое исследование биопсийного материала, взятого с очага на волосистой части



головы, подтвердило картину лекарственно-индуцированной токсической реакции.

В нашем наблюдении псориазоподобная сыпь сочеталась с лихеноидными высыпаниями, поражающими кожу и слизистые оболочки. Сочетание полиморфных эритематозных, лихеноидных, псориазоподобных и экзематозных бляшек описывали у 56-летнего пациента с ГИСО, получавшего иматиниб в дозе 400 мг/сут [23]. Дерматологические проявления развились у него через 3 месяца от начала терапии. Высыпания локализовались на коже лица, подмышечных складок, ушных раковин, нижних и верхних конечностей, но слизистые оболочки, в отличие от нашего наблюдения, оставались интактны. Гистологическое исследование также подтвердило лихеноидную лекарственную сыпь, которая разрешилась через неделю после отмены иматиниба [23]. Псориазоподобное поражение ладоней и подошв, волосистой части головы и ногтей описано у 47-летней пациентки, страдающей хроническим миелоидным лейкозом (Ph+), которая получала иматиниб в дозе 800 мг/сут [24]. Через 3 месяца от начала терапии у нее развились не только псориазоподобные изменения, но и зудящие лихеноидные высыпания на груди (V-образная зона), верхней части спины, тыльной поверхности кистей, то есть на участках, подверженных инсоляции. Лихеноидная бляшка регистрировалась на красной кайме нижней губы (зона, подверженная инсоляции), хотя слизистая оболочка полости рта и гениталий не затрагивалась. Следует отметить, что помимо прочего у этой пациентки наблюдался периорбитальный отек. Значительное клиническое сходство высыпаний в области ладоней и подошв, волосистой части головы с псориазом потребовало гистологической верификации, которая подтвердила изменения, соответствующие лекарственно-индуцированной токсической реакции [24].

Лечение лекарственно-индуцированных высыпаний на фоне иматиниба обычно проводят топическими глюкокортикостероидами при 1-й или 2-й степени тяжести побочных явлений. В случаях распространенных кожных высыпаний, когда диагностируется 3-я или 4-я степень тяжести, системно присоединяют преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут [25]. Большинство авторов сообщают об эффективности подобной терапии, приводящей либо к полному регрессу высыпаний, либо к значительному их разрешению [13, 24]. Нередко терапию глюкокортикостероидами проводят на фоне редукции дозы иматиниба либо полной его отмены. В ряде случаев возобновление

лечения иматинибом после разрешения кожных высыпаний не приводит к их рецидиву. Вместе с тем встречаются сообщения, свидетельствующие о повторном появлении поражения кожи и/или слизистых после возобновления лечения иматинибом. В подобных ситуациях, если кожные высыпания значительно снижают качество жизни, рекомендуют переводить пациентов на ингибиторы тирозинкиназы второго поколения (дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб) [5].

Для лечения псориазиформных очагов мы рекомендовали использовать метилпреднизолон ацепонат, что через 6 недель привело к регрессу части высыпаний, в частности, центральной зоны очага на волосистой части головы в затылочной области, однако некоторые бляшки на коже туловища и участки гиперкератоза на пальцах кисти сохранялись. Значительный эффект был получен в результате применения на лихеноидные высыпания на коже и слизистых оболочках 0,1% мази такролимуса. Регресс высыпаний на слизистой гениталий, папул в паховой области, бляшек на красной кайме нижней губы констатировали через 6 недель ежедневного использования, на слизистой полости рта и языка количество высыпаний существенно уменьшилось. Прием иматиниба в дозе 400 мг/сут пациентка не прекращала. Мазь такролимуса является терапией первой линии при поражении слизистых оболочек красным плоским лишаем и успешно применяется при данном заболевании. Мы впервые эффективно использовали ее для лечения лихеноидных лекарственно-индуцированных высыпаний на слизистых оболочках на фоне приема иматиниба, хотя в доступной нам литературе подобного опыта не встретили.

Заключение

Активное внедрение в онкологическую практику таргетных препаратов определяет необходимость информирования врачебного сообщества о возможных нежелательных явлениях подобной терапии. Освещение осложнений лечения поможет в первую очередь избежать ошибок в диагностике, поскольку в случаях кожной токсичности эфлоресценции могут имитировать банальные дерматозы, а во вторую – выработать адекватную лечебную тактику, с одной стороны, устраняющую подобные проявления, с другой – максимально сохраняющую основную терапию. Наше наблюдение наглядно иллюстрирует возможность не только развития на фоне лечения иматинибом у одного больного нескольких видов лекарственно-индуцированной кожной сыпи,



в частности лихеноидной и псориазоподобной, но и одновременного вовлечения кожных покровов и слизистых оболочек. Вследствие значительного клинического сходства высыпаний с красным плоским лишаем и псориазом для предотвращения диагностических ошибок была проведена биопсия с последующим гистологическим

исследованием. Успешный опыт лечения лихеноидных высыпаний на слизистых оболочках 0,1% мазью такролимуса позволил продолжить лечение основного заболевания иматинибом в терапевтической дозе. Это свидетельствует о возможном использовании 0,1% мази такролимуса в аналогичных ситуациях у других пациентов. ☺

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме и фотографий в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

А.Н. Хлебникова – сбор и обработка материала, концепция статьи, написание текста; В.Е. Шикина – сбор и обработка материала, сбор и анализ литературы, написание

текста; Г.Э. Баграмова – сбор и анализ литературы, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Вашакмадзе ЛА, Колобаев ИВ, Беспалов ПД, Степанов СО, Кекеева ТВ. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: классификация, диагностика и лечение. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013;2(2):66–70. [Vashakmadze LA, Kolobaev IV, Bepalov PD, Stepanov SO, Kekeeva TV. [Gastrointestinal stromal tumors: classification, diagnosis, and treatment]. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2013;2(2):66–70. Russian.]
2. Roulleaux Dugage M, Jones RL, Trent J, Champiat S, Dumont S. Beyond the Driver Mutation: Immunotherapies in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Front Immunol.* 2021;12:715727. doi: 10.3389/fimmu.2021.715727.
3. Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Beck MY, Lee IS, Choi MJ, Lee MW, Kang YK. Severe Imatinib-Associated Skin Rash in Gastrointestinal Stromal Tumor Patients: Management and Clinical Implications. *Cancer Res Treat.* 2016;48(1):162–170. doi: 10.4143/crt.2015.017.
4. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):655–662. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2013.01.009.
5. Шатохина ЕА, Туркина АГ, Круглова ЛС. Дерматологические нежелательные явления ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(2):154–173. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173. [Shatokhina EA, Turkina AG, Kruglova LS. [Dermatologic adverse events of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors]. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2020;65(2):154–173. Russian. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-154-173.]
6. Журавлев АВ, Кныш ОИ. Основные принципы лекарственной терапии пациентов с хроническим миелоидным лейкозом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023;16(2):332–344. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166. [Zhuravlev AV, Knysh OI. [Key principles of drug therapy in patients with chronic myeloid leukemia]. *Farmakoekonomika [Pharmacoeconomics]. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics.* 2023;16(2):332–344. Russian. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.166.]
7. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015;126(9):1069–1077. doi: 10.1182/blood-2014-11-551614.
8. Cross SA, Lyseng-Williamson KA. Imatinib: in relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs.* 2007;67(17):2645–2654. doi: 10.2165/00003495-200767170-00013.
9. Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, Dickson MA, Nehal KS. Imatinib Treatment for Locally Advanced or Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):361–369. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4940.
10. Gilreath JA, Tchertanov L, Deininger MW. Novel approaches to treating advanced systemic mastocytosis. *Clin Pharmacol.* 2019;11:77–92. doi: 10.2147/CPAA.S206615.
11. Si L, Guo J. C-kit-mutated melanomas: the Chinese experience. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(2):160–165. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835dafcc.
12. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(Suppl 1):31–39. doi: 10.1007/s40257-018-0384-3.
13. Albayrak M, Celebi H, Albayrak A, Can ES, Aslan V, Onec B, Coban I. Serious skin reaction associated with imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Eurasian J Med.* 2011;43(3):192–195. doi: 10.5152/eajm.2011.42.
14. Lee WJ, Lee JH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, Kang YK, Lee MW. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e268–e274. doi: 10.1111/ijd.13111.
15. Kawakami T, Kawanabe T, Soma Y. Cutaneous lichenoid eruption caused by imatinib mesylate in a Japanese patient with chronic myeloid leukaemia. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(3):325–326. doi: 10.2340/00015555-0636.
16. Dalmau J, Peramiquel L, Puig L, Fernández-Figueras MT, Roé E, Alomar A. Imatinib-associated lichenoid eruption: acitretin treatment allows maintained antineoplastic effect. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1213–1216. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07276.x.
17. Penn EH, Chung HJ, Keller M. Imatinib mesylate-induced lichenoid drug eruption. *Cutis.* 2017;99(3):189–192.
18. Bhatia A, Kanish B, Chaudhary P. Lichenoid drug eruption due to imatinib mesylate. *Int J Appl Basic Med Res.* 2015;5(1):68–69. doi: 10.4103/2229-516X.149253.
19. Villa A, Kuten-Shorrer M. Pathogenesis of Oral Toxicities Associated with Targeted Therapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):8188. doi: 10.3390/ijms24098188.
20. Wahiduzzaman M, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J.* 2008;14(12):14.
21. Atalay F, Kizilkılıç E, Ada RS. Imatinib-induced psoriasis. *Turk J Haematol.* 2013;30(2):216–218. doi: 10.4274/Tjh.2012.0147.
22. Deguchi N, Kawamura T, Shimizu A, Kitamura R, Yanagi M, Shibagaki N, Matsue H, Shimada S. Imatinib mesylate causes palmoplantar hyperkeratosis and nail dystrophy in three patients with chronic myeloid leukaemia. *Br J Dermatol.*



- 2006;154(6):1216–1218. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07279.x.
23. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73–76. doi: 10.2340/00015555-0758.
24. Arshdeep; De D, Malhotra P, Saikia UN. Imatinib mesylate-induced severe lichenoid rash. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80(1):93–95. doi: 10.4103/0378-6323.125505.
25. Kim EJ, Ryu MH, Park SR, Beck MY, Lee WJ, Lee MW, Kang YK. Systemic Steroid Treatment for Imatinib-Associated Severe Skin Rash in Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor: A Phase II Study. *Oncologist.* 2020;25(11):e1785–e1793. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0953.

Lichenoid and psoriasiform drug induced rash during imatinib therapy: a clinical case

A.N. Khlebnikova¹ • V.E. Shikina¹ • G.E. Bagramova²

Tyrosine kinase inhibitor imatinib is a standard agent for treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST). Treatment courses are quite long and are usually well tolerated. However, skin rash can occur on treatment, with a prevalence of 7 to 88.9%. We describe a clinical case of a patient with GIST, who has been on treatment with imatinib at daily dose of 400 mg for one year. Several weeks from the treatment initiation, she had facial edema, and 4 months thereafter psoriasiform rash appeared which was initially considered to be psoriatic. After 8 months, the patient had lichenoid rash on the inguinal skin and oral, tongue and vulvar mucosae. Clinically, the lichenoid rash was similar with lichen ruber planus. To confirm the diagnosis, we performed biopsy of psoriasiform and lichenoid foci. Histological examination verified the drug-induced rash. Topical treatment of psoriasiform rash with glucocorticosteroids resulted in regression of some plaques, although a proportion of them persisted. Inguinal and vulvar lichenoid rashes completely

regressed and numbers of oral and tongue foci decreased after a 6-week daily application of the 0.1% tacrolimus cream. Treatment with imatinib 400 mg daily was not interrupted. The clinical observation illustrates the possibility of skin and mucosal lichenoid and psoriasiform rash simultaneously during treatment with imatinib and demonstrates the first successful experience in the treatment of lichenoid rashes with 0.1% tacrolimus cream.

Key words: imatinib, drug induced rash, lichenoid eruption, psoriasiform eruption, skin, mucous membranes, tacrolimus

For citation: Khlebnikova AN, Shikina VE, Bagramova GE. Lichenoid and psoriasiform drug induced rash during imatinib therapy: a clinical case. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(7):417–425. doi: 10.18786/2072-0505-2023-51-042.

Received 21 November 2023; accepted 30 November 2023; published online 7 December 2023

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed her informed consent to the publication of her anonymized personal medical information and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

A.N. Khlebnikova, data collection and management, concept of the paper, text writing; V.E. Shikina, data collection and management, data and analysis of the literature, text writing; G.E. Bagramova, data and analysis of the literature, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Albina N. Khlebnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology and Dermato-Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4400-5631>
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: alb9696@yandex.ru

Valentina E. Shikina – MD, PhD, Professor, Chair of Oncology, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>. E-mail: shik-val@mail.ru

Gayane E. Bagramova – MD, PhD, Professor, Chair of Dermatovenereology with a Course of Cosmetology, Continuous Medical Education Faculty, Medical Institute²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4615-7356>. E-mail: bagramovaga@mail.ru

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russian Federation