

CITARABINA Y REACCIONES CUTÁNEAS EN LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

SOFÍA GRILLE, REGINA GUADAGNA, MATILDE BOADA, VICTORIA IRIGOIN, MARIANA STEVENAZZI, CECILIA GUILLERMO, LILIÁN DÍAZ

Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Resumen La citarabina es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de las leucemias agudas mieloides (LAM). Esta droga presenta numerosos efectos adversos (mielosupresión, toxicidad en sistema nervioso central, hepática, gastrointestinal, ocular y cutánea). La toxicidad dermatológica es habitualmente descrita como rara, sin embargo existen diferencias en la incidencia comunicada. Se realizó un estudio retrospectivo donde se incluyeron todas las LAM tratadas con quimioterapia que incluía citarabina, entre el 1º de julio 2006 y el 1º de julio 2012. Se incluyeron 46 pacientes con una mediana de edad de 55 años. La incidencia global de reacciones cutáneas fue de 39% (n = 18). La presencia de lesiones cutáneas no se asoció con sexo, edad, antecedentes de atopía, de reacciones medicamentosas, tipo de LAM ni dosis de citarabina utilizada. Las lesiones se observaron entre 2 a 8 días de iniciado el tratamiento. En cuanto al grado lesional, 27.8% presentaron grado 1, 38.9% grado 2 y 33.3% grado 3. No existieron lesiones grado 4 ni muerte vinculada a toxicidad cutánea. En cuanto al tipo de lesiones, 55.6% se presentaban con máculas, 22.2% con pápulas y 22.2% con eritema. Con respecto a la distribución de las lesiones, 52% de los pacientes presentaron una distribución difusa, 39.3% acral y 8.7% a nivel flexural. Las reacciones adversas cutáneas con la administración de citarabina son frecuentes en nuestro medio, en algunos casos con afectación grave. Si bien suelen resolverse espontáneamente, pueden determinar mayor riesgo de infección, así como comprometer la calidad de vida.

Palabras clave: citarabina, lesiones cutáneas, leucemia aguda mieloides

Abstract *Cytarabine and skin reactions in acute myeloid leukemia.* Cytarabine is an antimetabolite used in the treatment of acute myeloid leukemia (AML). It has many adverse effects as: myelosuppression, toxic reactions involving central nervous system, liver, gastrointestinal tract, eyes or skin. Dermatologic toxicity is often described as rare; nevertheless there are differences in the reported frequency. We performed a retrospective study including all AML treated with chemotherapy that involved cytarabine between 1st July of 2006 and 1st July of 2012; 46 patients were included with a median age of 55 years. The overall incidence of skin reactions was 39% (n = 18). Sex, age, history of atopy, history of drug reactions, or dose of cytarabine used, were not associated with them. Skin reactions were observed from 2 to 8 days after treatment started. Considering injury degree: 27.8% had grade 1, 38.9% grade 2 and 33.3% grade 3. We did not find any injury grade 4 or death associated with skin toxicity. As for the type of injury: 55.6% presented macules, 22.2% papules and 22.2% erythema. Lesions distribution was diffuse in 52% of patients, acral in 39.3%, and at flexural level in 8.7%. Adverse cutaneous reactions secondary to the administration of cytarabine are frequent in our service and include some cases with severe involvement. Although these reactions usually resolve spontaneously, they determine an increased risk of infection and a compromise of the patient quality of life.

Key words: cytarabine, skin lesion, acute myeloid leukemia

La citarabina o arabinósido de citocina (ARA-C) es un antimetabolito utilizado en el tratamiento de las leucemias agudas mieloides (LAM) y otros neoplasmas hematológicos¹. Este fármaco es utilizado tanto en el tratamiento de inducción como en el de consolidación, habitualmente a dosis mayores¹.

Presenta numerosos efectos adversos: mielosupresión grave, toxicidad gastrointestinal, hepática, del sistema nervioso central, ocular, cutánea, entre otros. Existen escasas comunicaciones en la literatura a cerca de la toxicidad dermatológica de la citarabina. La toxicidad dermatológica es habitualmente descrita como rara u ocasional; sin embargo, hay diferencias en la incidencia informada en la literatura, desde 2 a 72%².

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la incidencia y gravedad de las reacciones adversas cutáneas en pacientes con LAM, tratados con esquemas de quimioterapia que incluyen citarabina.

Recibido: 3-VI-2013

Aceptado: 28-VIII-2013

Dirección postal: Dra. Sofía Grille, Cátedra de Hematología, Hospital de Clínicas, Av. Italia s/n, 11600 Montevideo, Uruguay
Fax: (598-2) 4875842 e-mail: sofia grille@gmail.com

TABLA 1.– Distribución de la leucemia aguda mieloide según la clasificación de la OMS³

	n	Frecuencia relativa (%)
LAM con inv(16)(p13q22)	2	4.3
Leucemia promielocítica aguda, con (15;17) (q22;q12)	4	8.7
LAM con displasia multilineal	8	17.4
LAM sin diferenciación	7	15.2
LAM sin maduración	6	13
LAM con maduración	5	10.9
Leucemia mielomonocítica aguda	8	17.4
Leucemia monoblástica/monocítica aguda	3	6.5
Leucemia eritroide aguda	2	4.3
Leucemia aguda megacariocítica	1	2.2
Total	46	100

TABLA 2.– Criterios de toxicidad del National Cancer Institute (NCI)

Grado de Toxicidad	Criterio
0	Sin cambios
1	Erupción macular o papular dispersa, o eritema asintomático
2	Erupción macular o papular dispersa o eritema con prurito u otros síntomas asociados
3	Erupción macular o papular generalizada o erupción vesicular
4	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo-descriptivo donde se incluyeron todos los pacientes mayores de edad con diagnóstico de LAM, tratados con quimioterapia que incluía citarabina, en el Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay, entre el 1° de julio de 2006 y el 1° de julio 2012.

Se incluyeron 46 pacientes (23 hombres y 23 mujeres) con una edad mediana de 55 años (rango: 18-84). En la Tabla 1 se muestra la distribución de las LAM incluidas en el estudio según la clasificación de la OMS³. Los protocolos de quimioterapias evaluados fueron: daunorrubicina y citarabina en el esquema clásico 3+7 (100-200 mg/m² citarabina por 7 días)^{4,5} y 2+5 (100 mg/m² citarabina por 5 días)⁶, altas dosis de citarabina (HiDAC, 3000 mg/m² de citarabina cada 12 h por un total de 6 dosis)⁷ y FLAG (2000 mg/m²/día de citarabina por 5 días en combinación con fludarabina y G-CSF)⁸ y el protocolo de quimioterapia IC-APL para leucemia promielocítica aguda de alto riesgo que incluye ácido trans-retinoico y antraciclinas, además de citarabina⁹.

Se revisaron las historias clínicas y los datos fueron recolectados en una planilla de SPSS (paquete estadístico SPSS versión 20.0) previamente diseñada. Para definir el grado de afectación cutánea se utilizaron los criterios de toxicidad del National Cancer Institute (NCI) <http://www.cancer.gov> (Tabla 2).

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando medidas de resumen y dispersión. Para el análisis de las diferencias entre grupos se utilizó el test estadístico de Chi cuadrado y el test no paramétrico de Mann Whitney para las variables continuas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Para el procesamiento de las variables en estudio, se empleó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para Windows.

Resultados

La incidencia global de reacciones cutáneas fue de 39% (18 de 46 pacientes). La presencia de lesiones cutáneas no se asoció con sexo, edad, antecedentes de atopía, antecedente de reacciones medicamentosas, previas, con el tipo de LAM, el plan de quimioterapia utilizado ni dosis de citarabina.

Las lesiones se observaron entre el día 2 al 8 de iniciado el tratamiento quimioterápico con citarabina (mediana 5 días), con resolución espontánea o con corticoides sistémicos (3 casos) entre 2 a 10 días de iniciada la sintomatología (mediana 4 días).

De los 18 pacientes que presentaron reacciones cutáneas, 5 lo hicieron en la quimioterapia de inducción y reiteraron las lesiones en la quimioterapia de consolidación.

En cuanto al grado de lesiones, 27.8% presentaron grado 1, 38.9% grado 2 y 33.3% grado 3. No existieron lesiones grado 4 (Tabla 3) ni muertes vinculadas a la toxicidad cutánea. 61% de los pacientes con reacciones cutáneas asociaban prurito. En 4 pacientes las lesiones cutáneas se acompañaron de fiebre en ausencia de infección. En cuanto al tipo de lesiones, como se observa en la Tabla 3, 55.6% se presentaban con máculas, 22.2% con pápulas y 22.2% con eritema. Con respecto a la distribución de las lesiones, 52% de los pacientes presentaron una distribución difusa, 39.3% acral y 8.7% flexural (Tabla 3).

TABLA 3.– Características clínicas de la afectación cutánea inducida por citarabina (n:46).

		Frecuencia relativa (%)
Grado de afectación cutánea según criterios de toxicidad del NCI	Grado 1	27.8
	Grado 2	38.9
	Grado 3	33.3
	Grado 4	0
Tipo de lesiones cutáneas	Máculas	55.6
	Pápulas	22.2
	Eritema	22.2
Distribución de las lesiones cutáneas	Difusa	52
	Acral	93.3
	Flexural	8.7

Discusión

La citarabina forma parte de los protocolos de tratamiento estándar de la LAM tanto en el tratamiento quimioterápico de inducción (combinada con antraciclinas) como en el de consolidación^{1, 10}.

Las complicaciones mucocutáneas de las drogas antineoplásicas son ampliamente observadas en hematología, pero los médicos y trabajadores de la salud subestiman estas reacciones, probablemente debido a la gravedad de la enfermedad de base que cursa el paciente. Existen escasos reportes en la literatura a cerca de la toxicidad dermatológica de la citarabina, muchos de ellos en forma de informes de casos. Ha sido descrita como rara u ocasional, sin embargo hay diferencias en la incidencia reportada en la literatura, desde 2 a 72%². En este sentido, nuestro estudio apunta a conocer la incidencia y gravedad de este efecto adverso de la citarabina en nuestro medio. Hemos observado que es un hecho frecuente (39%) y no hemos encontrado ningún factor de riesgo: edad, antecedentes de atopia o reacciones medicamentosas previas, tipo LAM, tipo de esquema de quimioterapia, dosis de citarabina, entre otros. Sería interesante conocer si la variabilidad en los genes involucrados en el metabolismo de la citarabina (deoxicitidina quinasa, 5' nucleotidasa, citidina deaminasa, transportadores de citarabina, ribonucleótido reductasa, entre otros) se vincula al desarrollo de toxicidad cutánea¹¹.

Similar a lo previamente comunicado, solo en un 27% de los pacientes que presentaron lesiones cutáneas con la quimioterapia de inducción, se reiteraron las lesiones en la siguiente exposición a la citarabina (consolidación)¹².

En nuestro trabajo, la toxicidad cutánea ha sido en numerosos casos moderada-grave (38.9% grado 2 y 33.3% grado 3), y ha requerido la utilización de corticoides sistémicos en algunos pacientes. Si bien no hemos presentado ningún caso con afectación grado 4 ni mortalidad

vinculada a toxicidad dermatológica, ésta ha determinado elevada morbilidad.

En cuanto a la presentación clínica, hemos observado que al menos la mitad de los pacientes se presentan con lesiones de tipo maculares, siguiendo en orden de frecuencia las lesiones tipo pápulas y el eritema. Adicionalmente, más de la mitad asociaron prurito en forma concomitante. Una revisión de la literatura describe que la toxicidad a la citarabina se inicia como eritema y puede progresar posteriormente con formación de bullas y descamación². Existen en la literatura una gran gama de presentaciones clínicas (mayormente como comunicación de casos) que incluyen eritema acral, rash morbiliforme, hidradenitis écrina neutrofílica, necrosis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas e incluso vasculitis¹³⁻¹⁸.

En conclusión, las reacciones adversas cutáneas con la administración de citarabina son un hecho frecuente (39%) en nuestro medio, en algunos casos con afectación difusa y grave que requirió tratamiento con corticoides. Si bien suelen resolverse espontáneamente, pueden determinar mayor riesgo de infección, así como comprometer la calidad de vida del paciente.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115: 453-74.
2. Richards C, Wujcik D. Cutaneous toxicity associated with high-dose cytosine arabinoside. *Oncol Nurs Forum* 1992; 19: 1191-5.
3. Lowenberg B. Acute myeloid leukemia: the challenge of capturing disease variety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1-11.

4. Arlin Z, Case DC, Jr., Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). Lederle Cooperative Group. *Leukemia* 1990; 4: 177-83.
5. Dillman RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991; 78: 2520-6.
6. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-9.
7. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
8. Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1998; 58: 105-9.
9. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, et al. The impact of medical education and networking on the outcome of leukemia treatment in developing countries. The experience of International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL). *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: S36-S8.
10. Burnett AK. New induction and postinduction strategies in acute myeloid leukemia. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 76-81.
11. Lamba JK. Genetic factors influencing cytarabine therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1657-74.
12. Blanca M, Torres MJ, Giron M, Corzo JL, Martinez-Valverde A. Successful administration of cytarabine after a previous anaphylactic reaction. *Allergy* 1997; 52: 1009-11.
13. Hueso L, Sanmartin O, Nagore E, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 281-90.
14. Walker IR, Wilson WE, Sauder DN, Bengner AM, Browman G. Cytarabine-induced palmar-plantar erythema. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1240-1.
15. Ozkan A, Apak H, Celkan T, Yuksel L, Yildiz I. Toxic epidermal necrolysis after the use of high-dose cytosine arabinoside. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 38-40.
16. Allegue F, Soria C, Rocamora A, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropenic patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1110-3.
17. Suzuki HI, Asai T, Tamaki Z, Hangaishi A, Chiba S, Kurokawa M. Drug-induced hypersensitivity syndrome with rapid hematopoietic reconstitution during treatment for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93: 469-70.
18. Ahmed I, Chen KR, Nakayama H, Gibson LE. Cytosine arabinoside-induced vasculitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 239-42.

Le scientifique et l'homme de foi

En chacun de nous il y a deux hommes: le savant, celui qui a fait table rase, qui par l'observation, l'expérimentation et le raisonnement veut s'élever à la connaissance de la nature, et puis l'homme sensible, l'homme de tradition, de foi ou de doute, l'homme de sentiment, l'homme qui pleure ses enfants qui ne sont plus, qui ne peut, hélas! prouver qu'il les reverra, mais qui le croit et l'espère, qui ne veut pas mourir comme un vibron, qui se dit que la force qui est en lui se transformera. Les deux domaines sont distincts et malheur à celui qui veut les faire empiéter l'un sur l'autre dans l'état si imparfait des connaissances humaines.

El científico y el hombre de fe

En cada uno de nosotros hay dos hombres: el sabio, el que hizo tabla rasa, el que por la observación, la experimentación y el razonamiento quiere alcanzar el conocimiento de la naturaleza, y por el otro lado, el hombre sensible, el hombre de tradiciones, de fe o de dudas, el hombre de sentimientos, el hombre que llora los hijos que perdió, que no puede, por desgracia, probar que los verá de nuevo, pero que cree y lo espera, él que no quiere morir como un vibrión, él que se dice que la fuerza que siente se transformará.

Los dos dominios son distintos y desgraciado aquel que quiera invadir el uno desde el otro en el estado tan imperfecto de los conocimientos humanos.

Louis Pasteur (1822-1895)

Pasteur, un homme, une œuvre. *La lettre de l'Institut Pasteur* 1995, 9: 7