

CARTAS - TERAPIA

Erupção acneiforme secundária ao trametinibe em dois pacientes com neurofibromatose ☆☆☆



Prezado Editor,

Trametinibe é inibidor reversível e seletivo da proteína quinase ativada por mitógeno (MEK), que bloqueia a fosforilação e ativação da enzima, afetando tanto a proliferação quanto a sobrevivência das células tumorais.¹

Os efeitos colaterais mais comumente relatados do trametinibe são dermatológicos; erupções acneiformes são as mais prevalentes. Nesses casos, a dose do inibidor da MEK pode ser reduzida; entretanto, isso pode estar associado à diminuição da eficácia do tratamento.

São relatados dois casos de erupção cutânea acneiforme secundária ao trametinibe.

Um paciente do sexo masculino de 14 anos foi diagnosticado com neurofibromatose tipo 1 (NF1) aos 4 anos, apresentando glioma do quiasma óptico associado a dois extensos neurofibromas plexiformes (NFP). Um neurofibroma estava localizado no pé direito, causando deformidade inoperável. O outro emergiu do segundo ramo do nervo trigêmeo direito (V2), produzindo desfiguração facial, que também era inoperável. Foi iniciado tratamento médico com trametinibe. Após um ano de tratamento, a massa facial havia diminuído 30% em tamanho. Ao atingir a dose máxima de trametinibe, o paciente desenvolveu erupção acneiforme (fig. 1), acometendo a região nasal, fronte, pálpebra superior, região bucinadora e queixo. Ele recebeu tratamento tópico com clindamicina e peróxido de benzoíla, além de ter reduzida a dose de trametinibe. Como as pápulas e pústulas persistiram, foi iniciado tratamento oral com doxiciclina. Após evidenciar melhora clínica, a dose de trametinibe foi aumentada sem apresentar maiores complicações. Até o momento, o tratamento oncológico

está em andamento, com persistência de dermatite leve, sem evidências de outros eventos adversos.

A segunda paciente é uma mulher de 21 anos diagnosticada com NF1 durante seu primeiro ano de vida, apresentando neurofibroma orbital esquerdo. O tumor foi removido por ressecção em cinco ocasiões; infelizmente, apresentou recidiva. Foi então iniciado tratamento onco-específico com trametinibe. Um mês depois, a paciente apresentou erupção acneiforme afetando face e dorso (fig. 2). Foi iniciado tratamento com limeciclina, bem como redução da dose de trametinibe. Esse tratamento foi bem-sucedido, embora a erupção papulopustulosa tenha reaparecido quando as tetraciclina foram descontinuadas. A limeciclina foi reintroduzida juntamente com aumento progressivo na dose de trametinibe. Esse tratamento foi bem tolerado e resultou em melhora estética e clínica.

Dois anos depois, o trametinibe foi descontinuado, pois a lesão permaneceu estável e a limeciclina também foi suspensa sem recidiva.

O trametinibe é inibidor seletivo e reversível da ativação da MEK1/2 e da atividade da quinase.² Vários estudos demonstraram a eficácia dos inibidores de MEK em pacientes com NF-1 associado a gliomas de baixo grau não cirúrgicos e NFP.

A NF1 é causada pela perda de neurofibromina, o produto proteico do gene *NF1*. A neurofibromina é uma proteína ras-GAP, regulador negativo da sinalização RAS. A perda de neurofibromina funcional resulta na ativação da cascata de sinalização RAS-MAPK clássica, proliferação celular e subsequente formação de tumor.

Foi observado que inibidores de MEK estabilizam ou até mesmo reduzem o volume desses tumores. Durante o curso da terapia, muitos pacientes apresentam efeitos colaterais.³ Erupções acneiformes são o efeito colateral dermatológico mais comum, ocorrendo em 77% da população estudada por Anforth et al.¹ É erupção folicular, papulopustulosa dependente da dose, que compromete face, couro cabeludo, tórax e a parte superior do dorso.⁴

O mecanismo preciso que desencadeia esse efeito colateral não está claro. O que se sabe é que o fator de crescimento semelhante à insulina-1 induz a lipogênese da glândula sebácea por meio da proteína-1 de ligação ao elemento de resposta ao esterol, que é ativada pela via de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/proteína quinase B (AKT) e está relacionada à patogênese da acne. Interações des-

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2025.501158>

☆ Como citar este artigo: Nougues M, Tirelli LL, Luna PC, Ordoñez DM, Larralde M. Acneiform rash secondary to trametinib in two patients with neurofibromatosis. An Bras Dermatol. 2025;100:501158.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Aleman de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina.



Figura 1 (A) Paciente 1 com comedões generalizados, pápulas e pústulas por toda a face. (B) A erupção acneiforme também compromete o couro cabeludo parietotemporal direito.



Figura 2 (A) Em vista frontal, a Paciente 2 com erupção acneiforme na face. (B) Em close, observam-se em detalhes múltiplas pápulas e pústulas, assim como no Paciente 1.

conhecidas entre as vias BRAF-MEK-ERK e PI3K-AKT também podem ser responsáveis por esse efeito.¹

As lesões geralmente se desenvolvem nas duas semanas iniciais do tratamento, piorando durante o primeiro mês. Casos leves são tratados com administração de antibióticos tópicos duas vezes ao dia. Para casos moderados, tetraciclina

nas sistêmicas são recomendadas. Esteroides tópicos podem ser adicionados se reação inflamatória grave estiver presente. Pacientes refratários podem ser tratados oralmente com antibióticos e esteroides.

Com base na resposta ao tratamento estabelecido, a redução da dose do medicamento oncológico também deve

ser considerada. Casos refratários graves podem até exigir a suspensão do tratamento oncológico.^{5,6} O tratamento eficaz pode ser continuado durante a duração da terapia com trametinibe.¹ É importante destacar que essas reações estão associadas à boa atividade antitumoral.

Os inibidores de MEK mostraram bons resultados no tratamento de tumores neurológicos associados. O tratamento eficaz deve ter como objetivo, idealmente, não diminuir a dose de trametinibe, mas deve ser considerado em casos refratários, exigindo abordagem multidisciplinar obrigatória entre especialistas em Oncologia e Dermatologia.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Macarena Nougues: Elaboração e redação do manuscrito; análise dos dados.

Paula Carolina Luna: Obtenção dos dados; revisão do manuscrito.

Darío Macas Ordoñez: Edição do manuscrito; visualização dos dados e *layout* gráfico.

Luciana Tirelli: Elaboração e redação do manuscrito; supervisão do projeto.

Margarita Larralde: Revisão crítica e revisão do manuscrito.

Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Anforth R, Liu M, Nguyen B, Uribe P, Kefford R, Clements A, et al. Acneiform eruptions: a common cutaneous toxicity of the MEK inhibitor trametinib. *Australas J Dermatol*. 2014;55:250–4.
2. Ronsley R, Hounjet CD, Cheng S, Rassekh SR, Duncan WJ, Dunham C, et al. Trametinib therapy for children with neurofibromatosis type 1 and life-threatening plexiform neurofibroma or treatment-refractory low-grade glioma. *Cancer Med*. 2021;10:3556–64.
3. Manousaridis I, Mavridou S, Goerdts S, Leverkus M, Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:11–8.
4. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform rash induced by EGFR inhibitors: review of the literature and new insights. *Skin Appendage Disord*. 2015;1:31–7.
5. Andrews ED, Garg N, Patel AB. A retrospective chart review on oral retinoids as a treatment for epidermal growth factor receptor inhibitor and mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor induced acneiform eruptions. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:998–1000.
6. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer. Part II. Targeted therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:217, e1-217.e11; quiz 227-8.

Macarena Nougues , Luciana Laura Tirelli , Paula Carolina Luna , Darío Macas Ordoñez  e Margarita Larralde 

Departamento de Dermatologia, Hospital Aleman de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, CABA, Argentina

* Autor para correspondência.

E-mail: macarenanougues@gmail.com (M. Nougues).

Recebido em 23 de outubro de 2024; aceito em 18 de novembro de 2024