

ASPECTE ALE MicroARN ÎN PATOGENIA DERMATITEI ATOPICE

ASPECTS OF MicroRNA IN THE PATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS

MIHAIL ALECU*,**, GABRIELA COMAN**, IONICA RĂDULESCU*, ALINA MUȘETESCU*

Rezumat

Dermatita atopică reprezintă o afecțiune larg răspândită în care fondul atopic se asociază (induce sau modulează) cu manifestările inflamatorii.

Descoperirea microARN, care poate bloca post-transcripțional activitatea unei gene și care poate avea și alte numeroase acțiuni asupra ADN celular, a orientat spre investigarea implicării microARN în numeroase afecțiuni, inclusiv dermatita atopică.

Foarte multe studii au evidențiat numeroase modificări cantitative ale microARN în celulele implicate în patogenia dermatitei atopice, keratinocite, celule inflamatorii, dar și în ser sau urină.

Interpretarea datelor acestor studii este dificil de realizat datorită acțiunii complexe a microARN dar și datorită selectivității investigațiilor și a rezultatelor obținute într-un anumit context clinic.

În studiul nostru prezentăm principalele tipuri de microARN care au prezentat modificări cantitative în dermatita atopică (supraexpresia sau expresia redusă). Totodată încercăm o scurtă interpretare critică privind aceste rezultate.

Summary

Atopic dermatitis is a widespread condition in which the atopic background associates (induces or modulates) inflammatory manifestations.

The discovery of microRNA, which can post-transcriptionally block the activity of a gene and which can also have numerous other actions on cellular DNA, has led to the investigation of the involvement of microRNA in numerous conditions, including atopic dermatitis.

Many studies have revealed numerous quantitative changes in microRNA in cells involved in the pathogenesis of atopic dermatitis, keratinocytes, inflammatory cells, but also in serum or urine.

The interpretation of the data of these studies is difficult to achieve due to the complex action of microRNA but also due to the selectivity of the investigations and the results obtained in a certain clinical context.

In our study we present the main types of microRNAs that showed quantitative changes in atopic dermatitis (over expression or reduced expression). At the same time we try a short critical interpretation regarding these results.

* Universitatea „Titu Maiorescu”, Facultatea de Medicină Generală, București, România.
„Titu Maiorescu” University, Faculty of General Medicine, Bucharest, Romania.

** Bioderm S.A., București, România.
Bioderm S.A., Bucharest, Romania.

38. Wohlrab, J., Stadie, L., Neubert, R. H. H. & Bosse, K. Entwicklung eines Ivermectin-haltigen Saftes als Magistralrezeptur für Kinder zur Therapie der Skabies. *Der Hautarzt* **72**, (2021).
39. Leung, A. K. C., Lam, J. M., Leong, K. F., Barankin, B. & Hon, K. L. Paediatrics: how to manage pediculosis capitis. *Drugs in Context* vol. 11 (2022).
40. Cummings, C., Finlay, J. C. & MacDonald, N. E. Head lice infestations: A clinical update. *Paediatr. Child Health* **23**, (2018).
41. Madke, B. & Khopkar, U. Pediculosis capitis: An update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* vol. 78 (2012).
42. Burkhart, F. G., Burkhart, C. N. & Burkhart, K. M. An assessment of topical and oral prescription and over-the-counter treatments for head lice. *J. Am. Acad. Dermatol.* **38**, (1998).
43. Devore, C. D. *et al.* Head lice. *Pediatrics* **135**, e1355–e1365 (2015).
44. Glaziou, P., Nyguyen, L. N., Moulia-Pelat, J. P., Cartel, J. L. & Martin, P. M. V. Efficacy of ivermectin for the treatment of head lice (Pediculosis capitis). *Trop. Med. Parasitol.* **45**, (1994).
45. Nitzkin, J. L. Pediculosis Capitis. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **237**, 530 (1977).
46. Veraldi, S., Persico, M. C., Francia, C. & Schianchi, R. Chronic hookworm-related cutaneous larva migrans. *Int. J. Infect. Dis.* **17**, (2013).
47. Leder, K. Hookworm-related cutaneous larva migrans. (2023).
48. Heukelbach, J. & Feldmeier, H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 8 (2008).
49. Caumes, E. *et al.* Efficacy of Ivermectin in the Therapy of Cutaneous Larva Migrans. *Archives of Dermatology* vol. 128 (1992).
50. Vanhaecke, C. *et al.* The efficacy of single dose ivermectin in the treatment of hookworm related cutaneous larva migrans varies depending on the clinical presentation. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **28**, (2014).
51. Korzeniewski, K., Juszcak, D. & Jerzemowski, J. Skin lesions in returning travellers. *International maritime health* vol. 66 (2015).
52. McGraw, T. A. & Turiansky, G. W. Cutaneous myiasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 58 (2008).
53. Reserved, A. R., Wilson, M. E., Leder, K. & Editor, D. D. Skin lesions in the returning traveler - UpToDate. 1–39 (2019).
54. Victoria, J., Trujillo, R. & Barreto, M. Myiasis: A successful treatment with topical ivermectin. *Int. J. Dermatol.* **38**, (1999).
55. Amy D Klion. Lymphatic filariasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate. *UpToDate* (2019).
56. Klion AD. Lymphatic filariasis: Treatment and prevention. *UpToDate* 1–15 (2018).
57. Ottesen, E. A. *et al.* A Controlled Trial of Ivermectin and Diethylcarbamazine in Lymphatic Filariasis. *N. Engl. J. Med.* **322**, (1990).
58. Aronson, N., Weller, P. & Baron, E. Clinical manifestations and diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Uptodate* 1–14 (2014).
59. W.E.K., O. & . I. G. A. Cutaneous leishmaniasis: A Report of its Treatment with Mectizan in Sokoto, Nigeria. *J. Med. Sci.* **5**, (2005).
60. Elston, A. D. M. & Kells, S. Bedbugs (also written as 'bed bugs') are true bugs of the order Hemiptera and family Cimicidae. Cimicids commonly infest human, bird, and bat habitats. As parasites, cimicids are unique because they are obligate blood feeders but do not remain on the host. 1–34 (2021).
61. Sheele, J. M. *et al.* Ivermectin causes Cimex lectularius (Bedbug) morbidity and mortality. *J. Emerg. Med.* **45**, (2013).

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Claudia-Ioana Dogaru
e-mail: claudia-ioana.dogaru@rez.umfcd.ro

Correspondance address: Claudia-Ioana Dogaru
e-mail: claudia-ioana.dogaru@rez.umfcd.ro

4. Victoria, J. & Trujillo, R. Topical ivermectin: A new successful treatment for scabies. *Pediatr. Dermatol.* **18**, (2001).
5. Crump, A. Ivermectin: Enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **70**, 495–505 (2017).
6. Lee, R. P., Dooge, D. J. D. & Preston, J. M. Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* in pigs. *Vet. Rec.* **107**, (1980).
7. Meleney, W. P. Control of psoroptic scabies on calves with ivermectin. *Am. J. Vet. Res.* **43**, (1982).
8. Yazwinski, T. A., Pote, L., Tilley, W., Rodriguez, C. & Greenway, T. Efficacy of ivermectin against *Sarcoptes scabiei* and *Otodectes cynotis* infestations of dogs. *Vet. Med. Small Anim. Clin.* **76**, (1981).
9. Onchocerciasis and its control. Report of a WHO Expert Committee on Onchocerciasis Control. *World Heal. Organ. - Tech. Rep. Ser.* **852**, (1995).
10. Dunne, C. L., Malone, C. J. & Whitworth, J. A. G. A field study of the effects of ivermectin on ectoparasites of man. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **85**, (1991).
11. Vaidhyanathan, U. Review of ivermectin in scabies. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* vol. 5 (2001).
12. Moustafa, F. A., Sandoval, L. F. & Feldman, S. R. Rosacea: New and emerging treatments. *Drugs* vol. 74 (2014).
13. Sunderkötter, C., Wohlrab, J. & Hamm, H. Scabies: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* (2021) doi:10.3238/arztebl.m2021.0296.
14. Deeks, E. D. Ivermectin: A Review in Rosacea. *Am. J. Clin. Dermatol.* **16**, (2015).
15. Zhang, X. *et al.* Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm. Res.* **57**, (2008).
16. Zhang, X. *et al.* Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int. Immunopharmacol.* **9**, (2009).
17. Viktorov, A. V. & Yurkiv, V. A. Effect of ivermectin on function of liver macrophages. *Bull. Exp. Biol. Med.* **136**, 569–571 (2003).
18. Benkali, K. Clinical pharmacokinetics profile of ivermectin 1% cream after dermal applications on the face. *World J. Dermatology* **5**, (2016).
19. Del Giudice, P. Ivermectin in scabies. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **15**, 123–126 (2002).
20. Ottesen, E. A. & Campbell, W. Ivermectin in human medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 34 (1994).
21. Gether, L., Overgaard, L. K., Egeberg, A. & Thyssen, J. P. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* vol. 179 (2018).
22. Wilkin, J. *et al.* Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.* **46**, (2002).
23. Helfrich, Y. R. & Owen, C. Rosacea : Pathogenesis , clinical features , and diagnosis. 1–55 (2023).
24. Two, A. M., Wu, W., Gallo, R. L. & Hata, T. R. Rosacea: Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 72 (2015).
25. Aktaş Karabay, E. & Aksu Çerman, A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An. Bras. Dermatol.* **95**, (2020).
26. Sahni, D. R., Feldman, S. R. & Taylor, S. L. Ivermectin 1% (CD5024) for the treatment of rosacea. *Expert Opin. Pharmacother.* **19**, (2018).
27. Moran, E. M., Foley, R. & Powell, F. C. Demodex and rosacea revisited. *Clin. Dermatol.* **35**, (2017).
28. Cardwell, L. A., Alinia, H., Moradi Tuchayi, S. & Feldman, S. R. New developments in the treatment of rosacea - Role of once-daily ivermectin cream. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* vol. 9 (2016).
29. Sober, A. J. Management of rosacea. *Dermatology Nurs. / Dermatology Nurses' Assoc.* **4**, 454–456 (1992).
30. Gold, L. S. *et al.* Efficacy and safety of ivermectin 1% cream in treatment of papulopustular rosacea: Results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled pivotal studies. *J. Drugs Dermatology* **13**, (2014).
31. van Zuuren, E. J. *et al.* Interventions for rosacea based on the phenotype approach: an updated systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology* vol. 181 (2019).
32. Goldstein, A. O., Levy, M. L. & Rosen, T. Scabies : Epidemiology, clinical features , and diagnosis. 1–61 (2023).
33. Currie, B. J. & McCarthy, J. S. Permethrin and Ivermectin for Scabies. *N. Engl. J. Med.* **362**, (2010).
34. Suh, K. S. *et al.* Mites and burrows are frequently found in nodular scabies by dermoscopy and histopathology. *J. Am. Acad. Dermatol.* **71**, (2014).
35. Goldstein, A. O., Levy, M. L. & Rosen, T. Scabies : Management. 1–45 (2023).
36. Macotella-Ruiz, E. & Peña-González, G. The treatment of scabies with oral ivermectin. *Gac. Med. Mex.* **129**, (1993).
37. Chouela, E. N. *et al.* Equivalent therapeutic efficacy and safety of ivermectin and lindane in the treatment of human scabies. *Arch. Dermatol.* **135**, (1999).



Figure 10 - Bedbugs - (image from our clinic)

metronidazole or nystatin) in killing *Leishmania tropica* parasites in vitro. Additionally, when administered via subcutaneous inoculation, ivermectin accelerates the healing of skin ulcers associated with the infection. [5] The combination of ivermectin with appropriate surgical wound dressing holds significant potential for the successful treatment and cure of cutaneous leishmaniasis. [59]

Bedbugs are parasitic insects that are dependent on blood for their survival and infest human habitats. The two primary species of bedbugs that commonly infest humans are *Cimex lectularius* and *Cimex hemipterus* (Fig. 10). [60] A typical manifestation of a bedbug bite is the presence of a 2 to 5 mm erythematous papule or raised area on the skin which often exhibits a central hemorrhagic punctum, usually pruritic (Fig. 11). In some cases, patients may only present with asymptomatic, purpuric macules at the locations where they were bitten by bedbugs. [60] Ivermectin has been shown to be highly effective against bedbugs and can be used to eliminate or prevent infestations caused by these insects. [61]

Bibliography

1. Dourmishev, A. L., Dourmishev, L. A. & Schwartz, R. A. Ivermectin: Pharmacology and application in dermatology. *International Journal of Dermatology* vol. 44 (2005).
2. Popp, M. *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2021 (2021).
3. Pieter Cohen & Kelly Gebo. COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting. *UptoDate* 1–55 (2023).



Figure 11 - Multiple erythematous papules with a central, hemorrhagic punctum on the trunk of a patient with bedbug bites - (image from our clinic)

Conclusions

Ivermectin has demonstrated significant effectiveness as an antiparasitic agent, providing successful treatment for numerous parasitic diseases that impact millions of individuals worldwide, with a particular focus on regions characterized by tropical and subtropical climates.

The current evidence supports the use of ivermectin as a safe and effective option in the treatment of various dermatological conditions such as papulopustular rosacea, scabies, pediculosis, cutaneous larva migrans, myiasis, filariasis, leishmaniasis or bedbugs bites. Taking on board the possible immunomodulatory effects of ivermectin, further studies may lead to discovery of new applications of ivermectin in dermatology.

eruption. [47] The appearance of serpiginous lesions occurs within two to six days after exposure, although it is possible for them to manifest weeks or even several months after the initial exposure (Fig. 9). [48] As the larvae migrate, they trigger an inflammatory response along the cutaneous tract, which can persist for several weeks. [47]

One single dose of ivermectin (12 mg p.o. the equivalent of 200 µg/kg) has been sufficient for the treatment of the patients with cutaneous larva migrans (cure rates ranging from 94 to 100



Figure 9 - Serpiginous lesion on the skin characteristic for cutaneous larva migrans (image from our clinic)

percent). [49] Albendazole can be considered as a suitable alternative treatment option (400 mg p.o per day, three days). [47] If the patients present hookworms folliculitis, should be administered two doses of ivermectin. [50]

5. Myiasis

Myiasis is an infestation with *Cochliomyia hominivorax* and *Dermatobia hominis*, two species of fly larvae which penetrate skin and grow in subdermal tissue. [51] When the eggs come into contact with the skin, the warmth of the host's body triggers their hatching and the initial stage larvae penetrate the skin through tiny perforations, follicular openings, or intact skin without causing any pain. [52] Symptomatology begins with an apparent insect bite, a small, erythematous papule, that gradually increases in size over time, forming a nodule with a diameter of 1-3 cm and a small amount of serosanguineous

fluid may be observed draining from the lesion. [53] Other symptoms may include itching, a sensation of movement or nocturnal lancinating pain. [52]

Ivermectin has been used with success in the treatment of these infections. Administration methods depends on the species of fly larvae and include topical and systemic administration. Topical administration comprise 10% ivermectin solution on *D. hominis* and 1% ivermectin cream for *C. hominivorax*, applied for 2 hours with a decrease in pain after 15 minutes, the death of the larva after 1 hour and no viable larvae after 24 hours. [52, 54]. Systemic administration involve a single 200-g/kg oral dose of ivermectin, being effective on *C. hominivorax* myiasis. [52]

6. Filariasis

Filariasis is an infection of the lymphatic system and subcutaneous tissue caused by nematodes (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* and *Brugia timori*). [55] Studies have shown that ivermectin tends to have a stronger impact on microfilariae than on macrofilariae and may have some potential effect in reducing worm fertility. [56] Filariasis treatment includes diethylcarbamazine, doxycycline, albendazole and ivermectin. It has been observed in a study conducted in South India that a single dose of ivermectin (150 microgram/kg) had similar effect as a 12-day regimen of diethylcarbamazine in suppressing microfilaremia for a period of three to six months. [57]

7. Other infections

Leishmaniasis is a collection of vector-borne diseases caused by a diverse group of protozoa belonging to the genus *Leishmania*. Clinical manifestations of leishmaniasis can vary and range from localized cutaneous ulcers to more severe systemic involvement affecting multiple organs. [58] Localized cutaneous leishmaniasis (LCL) starts as a pink-colored papule that gradually increases in size and transforms into a nodule or plaque-like lesion. Central softening may occur, resulting in the formation of a painless ulcer with a indurated border. [58] In the context of cutaneous leishmaniasis, ivermectin has greater efficacy compared to other drugs (such as pentostam, rifampicin, amphotericin B,

off the human body for up to 10 days. [40] Head lice reside in close proximity to the surface of the scalp and lay their eggs within 6 mm of the scalp. [40]

The most common symptom and most of the time the only one is the itching of the scalp. The sensation of itching commonly occurs due to sensitization to either the fecal or salivary antigens produced by the louse. [39] Symptoms typically manifest within 2-6 weeks in individuals who have not been previously infested. However, in cases of re-exposure, itching arises in less than 2 days. Clinically, it is possible to observe lice or lice eggs firmly attached to the hair near the scalp. [39] Lice eggs tend to be more



Figure 7 - *Pthirus pubis* - (image from our clinic).

frequently discovered in the postauricular or occipital areas. [41]

For children, there are two forms of administration of ivermectin, either orally, or topically for the eradication of pediculosis capitis. [42] Topically, ivermectin exists in the form of a lotion and was approved in February 2012 by the FDA for children 6 months or older. [39] A single application of ivermectin 0.5% lotion is sufficient because nymphs that emerge from treated eggs are unable to feed due to paralysis of their pharyngeal muscles. [43] Side effects are rare and may include xerosis, dandruff, erythema, eye irritation or conjunctivitis. [43] Orally, a single dose of 200–400 µg/kg, followed by a second dose after 7 to 10 days, is an effective treatment

for pediculosis capitis. [39] A study was performed by Glaziou et al. on [44] patients in French Polynesia, which compared the effectiveness of a single dose (100 mcg/kg) of ivermectin with benzyl benzoate 10% (topical treatment). After one month, 70% of the patients in the ivermectin group were cured versus 48% patients in the benzyl benzoate group. [44] This treatment scheme also applies to adults and is also useful in the case of pediculosis corporis or pubis (Fig.8). [45] Side effects are rare and include nausea, vomiting, diarrhoea or headache. [39] It is not recommended to use ivermectin during pregnancy or while breast-feeding. [39]



Figure 8 - *Pediculosis pubis* - numerous lice located around the pubic hair

4. Cutaneous larva migrans

Cutaneous larva migrans is the most prevalent migratory skin infection among travelers. Most frequently, this infection is caused after human interaction with the larvae of two hookworms, *Ancylostoma braziliense* and *Ancylostoma caninum*. [46] After contact, at the location where each larva penetrates the skin, a pruritic erythematous papule may develop. Within a few days, serpiginous tracts appear at the place where the larva migrates. These reddish-brown tracts are very pruritic and elevated, with a length of approximately 3 mm (can reach lengths of up to 15 to 20 mm). Typically, the larva itself can be found approximately 1 to 2 cm ahead of the visible skin



Figure 5 - Erythematous papule due to scabies (image from our clinic)



Figure 6 -Scabies- multiple erythematous papules and excoriations on the hand (image from our clinic)

tion, leprosy or lymphoma. Crusted scabies typically starts with indistinct, erythematous patches on the skin, which rapidly progress to the formation of thick, prominent scales. As crusted scabies progresses, the scales on the skin become warty in texture, particularly over bony areas of the body. Crusts and fissures may also develop, and the affected lesions tend to emit an unpleasant odor. Additionally, individuals with crusted scabies may experience thickening, discoloration, and dystrophy of the nails. [32]

The recommended treatment for classic scabies using ivermectin involves administering a single oral dose of 200 mcg/kg, followed by a second dose one to two weeks later. [35] The effectiveness of oral ivermectin is supported by multiple studies. One of the studies is double-blind trial conducted by Macotella-Ruiz and Peña-Gonzalez in Mexico compared a single dose of ivermectin at 200 mg/kg to a placebo. The study included 55 patients, 29 of them being treated with ivermectin. The result showed the effectiveness of ivermectin versus placebo, 79.3% of patients treated with ivermectin were cured within one week compared to only 15.4% of patients in the placebo group. [36] In Argentina was conducted a randomized double-blind study by Chouela et al. on 43 patients which compared 150-200 mcg/kg oral ivermectin with lindane 1%. After 15 days, 74% of the patients treated with ivermectin were cured compared to 54% patients in the lindane group. Patients who did not

respond the first time to the treatment were given another dose and was observed on day 29 that 95% patients in the ivermectin group were healed versus 96% patients in the lindane group and it was concluded that after one month both drugs have the same statistical effectiveness. [37]

Although ivermectin is now considered safe for children weighing less than 15 kg, a syrup formulation containing ivermectin (400 µg/mL) has been developed as an improvised preparation specifically for this age group. [38]

Regarding crusted scabies, ivermectin has been documented as efficacious. The most effective approach appears to be administering repeated doses of ivermectin 200 mg/kg (administered for three, five or seven non-consecutive days based on the severity of the infestation), in combination with a topical scabicide (permethrin 5% applied every two to three days for 1-2 weeks). [35]

3. Pediculosis

Pediculosis capitis refers to a parasitic infestation of the hair and scalp caused by head lice. It is a significant public health worldwide issue, especially among children. Head lice are ectoparasites that depend on the human scalp for sustenance, warmth, moisture, and protection (Fig.7). [39] In the absence of blood meals, head lice can typically survive for approximately 55 hours when they are away from the human host. [39] However, lice eggs have the ability to survive

comparisons. [30] These studies, conducted on adults with moderate to severe rosacea, provided evidence of the cream's efficacy in managing the specific symptoms associated with papular and pustular lesions. [31] In the initial trial, out of 451 patients, 173 individuals (38 percent) who received treatment with ivermectin achieved a state of being clear or nearly clear of inflammatory lesions within a span of 12 weeks compared to only 27 of 232 patients (12 percent) in the vehicle group. In the second trial, the outcomes were comparable, 184 of 459 patients (40 percent) treated with ivermectin versus 43 of 229 patients (19 percent) in the vehicle group reached a state of being clear or almost clear from inflammatory lesions after 12 weeks. [30]

One randomized trial study compared the effectiveness of once-daily use of ivermectin 1% cream versus twice-daily use of metronidazole 0.75% cream for a period of 16 weeks. The study was conducted on 962 patients with moderate to severe rosacea with papules, pustules and erythema. The study found that ivermectin 1% cream was more effective in decreasing inflammatory lesions. 29 Patients with severe rosacea at baseline demonstrated a slightly more significant difference in this outcome between the two treatment regimens. Specifically, 82.5% of patients receiving ivermectin compared to 63.0% of patients receiving metronidazole achieved the desired outcome. Similarly, among patients with moderate rosacea at baseline, the difference was also notable, with 85.4% of patients in the ivermectin group and 77.9% of patients in the metronidazole group experiencing the desired outcome. [14]

2. Scabies

Scabies is a parasitic skin infestation caused by the mite *Sarcoptes scabiei*. Scabies presents in two major clinical variants known as classic scabies and crusted scabies. The main clinical characteristic of classic scabies is intense itching (pruritus), which is typically more severe and pronounced during nighttime. [32] The pruritus is a result of a delayed-type hypersensitivity reaction to the mites, their feces, and their eggs. [33] The symptoms of scabies start to manifest approximately three to six weeks after the initial infestation occurs. [32] In this time, pregnant

females create shallow tunnels known as burrows in the stratum corneum, and usually remain inside these burrows for the entirety of their lifespan, which lasts for about four to six weeks. During this period, they lay an average of two to three eggs daily. [13] In individuals who have been previously infested, symptoms typically manifest within one to three days after re-infestation, likely due to a cell-mediated immune response to mite antigens and mite products (prior sensitization). [13] The symptomatology includes numerous small erythematous papules, often accompanied by excoriation and burrows which can appear as thin, serpiginous lines measuring 2-15 mm in length, but the latter are not always visible due to excoriation or secondary infection of the affected skin (Fig.4, Fig.5). Other forms of presentation are vesicles, pustules or bullae. [32] The most frequently involved regions in scabies infestations are the sides and webs of the fingers, wrists, axillae, areolae and genitalia (Fig.6). [32] Nodular scabies is a less frequent presentation of classic scabies. It is characterized by the presence of persistent, firm, erythematous, dome-shaped papules that are highly pruritic. These papules typically have a diameter of 5 or 6 mm. [34]

Crusted scabies is a severe form of scabies characterized by a high burden of mites. It is commonly seen in individuals with underlying immunosuppression like AIDS, HTLV-1 infec-

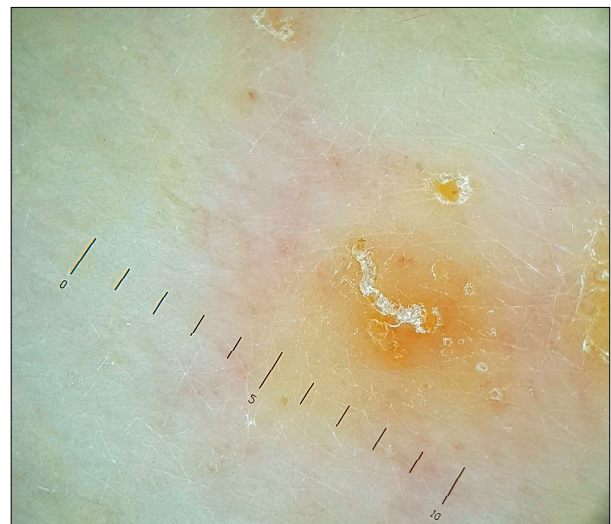


Figure 4 - Dermatoscopic image of a burrow (thin serpiginous line) - image from our clinic



Figure 2 - Multiple erythematous papules on the cheeks and forehead of a patient with papulopustular rosacea - (image from our clinic).



Figure 3 - Clinical manifestations of Demodex mites - (image from our clinic).

factors have been proposed to contribute to its onset. These include abnormalities in the immune system, inflammatory responses to microorganisms on the skin, vascular dysfunction, exposure to ultraviolet light, and genetic factors. [23] The Demodex mite, a natural inhabitant of human skin, has been identified as a common microbial factor associated with rosacea. Patients with papulopustular rosacea have been observed to have a higher prevalence of Demodicosis on their cheeks compared to individuals with healthy skin. [25] There are two types of Demodex mites, *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis*, which are typically found in or near the pilosebaceous units causing inflammation and trigger immune reactions in the affected skin area. [26] While the parasite can be found on various parts of human skin, the mite has a particular preference for the facial region (Fig.3). [27] A diagnosis of demodicosis or Demodex infestation is typically considered when clinical signs and symptoms are observed, along with the presence of more than 5 mites/cm² of skin or when the mites have penetrated into the dermis. [25] Demodex mites have the ability to penetrate into skin cells, specifically targeting keratinocytes that line the pilosebaceous follicles, and they feed on the contents of these cells sebum or cellular proteins. This feeding process is facilitated by salivary

enzymes that contain proteases. [27] There are multiple ways in which Demodex mites might play a role in the development of rosacea: [25]

- the excessive presence of Demodex mites can lead to the obstruction of hair follicles and sebaceous glands, potentially causing damage to the skin barrier and tissues;
- the release of internal contents by dying Demodex mites is believed to trigger an immune response in the host, leading to subsequent inflammatory changes;
- T-cell-mediated immune responses to Demodex have been reported to contribute to the development of rosacea;

The wide range of available drugs for rosacea makes it challenging to establish standardized treatment approaches. [28] The use of ivermectin 1% cream has gained significant relevance in the treatment of papulopustular rosacea, primarily due to its ability to target the altered microbiome. [26] To treat rosacea, the application of ivermectin 1% cream involves a once-daily routine. A small quantity equivalent to the size of a pea is applied to every affected area of the face, including the forehead, chin, nose, and each cheek in a thin layer over the skin. [29]

The effectiveness of topical ivermectin 1% cream in treating papular and pustular lesions of rosacea has been established through two high-quality, randomized trials with vehicle-controlled

Mechanism of action

The antiparasitic effect of ivermectin occurs by binding to the glutamate-gated chloride ions channels located in muscle and nervous cells, blocking the chemical transmission across the nerve synapses that rely on glutamate or μ -aminobutyric acid (GABA). This effect leads to cell death by increasing the permeability of the cell membrane to chloride ions. [11] Ivermectin also interacts with various receptors, including glycine, histamine, and nicotinic acetylcholine. [13] An important aspect is that ivermectin does not pass the blood-brain barrier easily, being safe in mammals. [11]

In addition to the antiparasitic effect, ivermectin has anti-inflammatory properties which have been studied in numerous preclinical studies. [14] One of the studies conducted by Zhang X. et al showed that ivermectin has reduced the production of pro-inflammatory cytokines, such as TNF alfa, IL-1b and IL-6 in mice, by inhibiting lipopolysaccharide (LPS)-induced production of cytokines. [15] This effect was produced by blocking NF-kB pathway. They observed that ivermectin exhibits a dose-dependent inhibition of the NF-kB factor p65, which is translocated from the cytoplasm to the nucleus upon exposure to lipopolysaccharide (LPS). [15]

Another anti-inflammatory effect is produced by inhibiting LPS-induced of prostaglandin E2 and nitric oxide in macrophages in vitro. [16] The ability of ivermectin to inhibit the release of macrophagal inflammatory mediators and its minimal impact on phagocytosis can have beneficial physiological outcomes at the organism level, leading to a reduction in symptoms associated with endotoxemia. [17]

Pharmacokinetics

Studies have shown that ivermectin has good oral bioavailability. After a rapid absorption which is better on an empty stomach, it is metabolized in the liver and the excretion is predominantly in the feces (98%) and urine (1%). [1] It was found that a small part is excreted in breast milk. [1] After oral administration, ivermectin reaches peak plasma levels at 4-5 h, with blood concentration around 30-46 ng/ml

after a single dose and a half-time around 36h.1 In the situation where ivermectin is applied topically, such as severe papulopustular rosacea, steady-state plasma concentrations were attained after two weeks. The peak plasma concentration of ivermectin during steady state is attained approximately 10 hours following the application of the cream. [14] The primary metabolic pathway of the drug involves cytochrome P450, and it produces two significant metabolites known as 30-O-demethyl ivermectin and 4a-hydroxy ivermectin. [14] Patients who use ivermectin 1% cream once daily for a duration of 28 days exhibit a prolonged apparent terminal half-life of approximately 6 days on average. [18]

Minor and rare side effects have been reported, but these were mostly encountered after systemic administration of ivermectin, primarily in patients treated for filariasis. [19] Among the adverse effects, are included gastrointestinal manifestations like nausea, vomiting, diarrhea or abdominal pain; neurological symptoms like dizziness, somnolence or tremor; cutaneous reaction like pruritus, rash or urticarial and last but not least biochemical abnormalities like elevated transaminases or leucopenia. [20]

Uses in dermatology

1. Rosacea

Rosacea is a common, chronic inflammatory skin disorder with a variety of cutaneous manifestations which affects predominantly adults (over the age of 30 years, females > males). [21] Clinical manifestations include centropacial erythema, telangiectasia, flushing, papules and pustules, phymatous changes and ocular features (Fig.2). [22] Besides these features, can be associated symptoms like roughness and scaling due to dry skin, burning sensations and edema. [23] The psychological impact of rosacea is significant due to its facial involvement across all types of the condition. This can lead to various psychological consequences, including depression and anxiety, ultimately resulting in a decreased quality of life for individuals affected by rosacea. [24]

The precise mechanisms underlying the development of rosacea are not fully comprehended. However, several potential

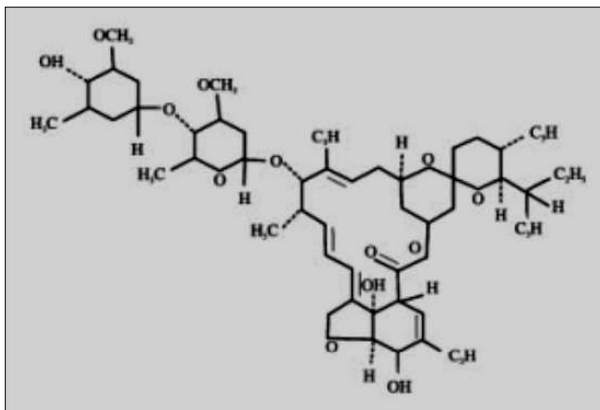


Figure 1 - Chemical structure of ivermectin [1]

or hospitalisations due to worsening of the conditions, also stating that there exists some low-certainty evidence that it has no beneficial effect regarding clinical improvement or viral clearance.[2] No evidence is, however, yet available on ivermectin ability to prevent SARS-CoV-2 infection.[3]

In this article, we aim to provide a comprehensive review of the medical uses of ivermectin in dermatology, offering a fresh and updated perspective over its mechanism of action, pharmacokinetics and most frequently encountered clinical applications in current medical practice.

History

Ivermectin (22,23-dihydroavermectin B1) is a macrocyclic lactone which is part of a class of highly effective, broad-spectrum antiparasitic agents called the avermectines[4]. Ivermectin shares a structural similarity with macrolide antibiotics, although it lacks antibacterial properties (Fig.1).[1]

Avermectin B was first isolated by fermenting a soil microorganism called *Streptomyces avermitilis*. in 1973 by Ômura.[5] For this extraordinary discovery, Satoshi Ômura together with William C. Campbell, were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 2015.[5]

Since 1981, ivermectin has been used in veterinary medicine, to treat *Sarcoptes scabiei* in various animals such as pigs[6], calves [7], horses and dogs [8]. The treatment involved subcutaneous injection and has been proven to be both effective and safe. [4]

After 6 years since its first use on animals, ivermectin is approved by the FDA in 1987 for human treatment, for onchocerciasis. Thirty-six years after, ivermectin remains the first-line treatment for onchocerciasis. [9] Other parasites for which ivermectin is effective include ascaris, strongyloides, filariasis, cutaneous larva migrans, head lice infections [10] and, of course, scabies. [11] Ivermectin is also effective on Demodex mite, an ectoparasite which is believed to be involved in rosacea pathophysiology. [12]

Table 1. Uses of ivermectin in dermatology. [35,29,45,49,54,57]

Disease	Etiological agent	Administration method	Dose	Treatment duration
Scabies	<i>Sarcoptes scabiae</i>	p.o.	200 mcg/kg	Second dose after 1-2 weeks
Rosacea		topical	Ivermectin 1% cream	12 weeks
Pediculosis	<i>Pediculus capitis</i> <i>Pediculus corporis</i> <i>Pediculus pubis</i>	p.o.	200-µg/kg per week	2 weeks
Cutaneous larva migrans	<i>Ancylostoma braziliense</i>	p.o	200 µg/kg	Single dose
Myiasis	<i>Cochliomyia hominivorax</i> <i>Dermatobia hominis</i>	topical	Ivermectin 1% cream	2 hours
Filariasis	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Brugia timori</i>	p.o	150 µg/kg	Single dose

CURRENT USES OF IVERMECTIN IN DERMATOLOGY IN POST-COVID ERA

MIRCEA TAMPA*,**, CLAUDIA-IOANA DOGARU**, CRISTINA MITRAN***, MĂDĂLINA MITRAN***, CLARA MATEI*, VASILE BENEAA**, SIMONA ROXANA GEORGESCU*,**

Rezumat

Ivermectina este un medicament antiparazitar cu spectru larg cu aplicații medicale bine stabilite în dermatologie (cum ar fi, dar fără a se limita la rozacee/demodicoză, scabie și larva migrans cutanată), a câștigat atenție publică în ultimii ani, fiind înconjurat de controverse cu privire la tratamentul COVID-19. Acest articol își propune să ofere o trecere în revistă cuprinzătoare a utilizărilor medicale ale ivermectinei în dermatologie, oferind o perspectivă proaspătă și actualizată asupra mecanismului său de acțiune, farmacocineticii și aplicațiilor sale clinice cel mai frecvent întâlnite în practica medicală curentă. Indiferent de diferitele argumente în jurul utilizării sale în bolile respiratorii, dovezile actuale susțin utilizarea ivermectinei ca opțiune sigură și eficientă în tratamentul diferitelor afecțiuni dermatologice.

Cuvinte cheie: dermatologie, ivermectină, demodex, scabie, rozacee.

Intrat în redacție: 20.03.2023

Acceptat: 27.04.2023

Summary

Ivermectin, a large spectrum antiparasitic drug with well-established medical applications in dermatology (such as but not limited to rosacea/demodicosis, scabies and cutaneous larva migrans), has gained traction into public attention in the last years, being surrounded by controversies regarding its effectiveness in the treatment of COVID-19. This article aims to provide a comprehensive review of the medical uses of ivermectin in dermatology, offering a fresh and updated perspective over its mechanism of action, pharmacokinetics and its clinical applications most frequently encountered in current medical practice. Regardless of the various arguments surrounding its use in respiratory diseases, the current evidence supports the use of ivermectin as a safe and effective option in the treatment of various dermatological conditions.

Keywords: dermatology, ivermectin., demodex, scabies, rosacea.

Received: 20.03.2023

Accepted: 27.04.2023

Introduction

Since its registration for human use in 1987, ivermectin established in the medical practice as a broad spectrum antiparasitic drug, being used in treatment of onchocerciasis (*Onchocerca volvulus*), filariasis (*Loa-loa*) or strongyloidiasis (*Strongyloides stercoralis*). Apart of that, it harbors a wide array of applications in dermatology, such as but not limited to scabies, pediculosis or

rosacea.[1] Given its immunomodulatory effects, ivermectin has gained traction into public attention in the last years, being surrounded by controversies, as a potential curative treatment for COVID-19. Popp et al found in a Cochrane systematic review that there is currently low- to high- certainty evidence that ivermectin has no beneficial effects for people with COVID-19, inconclusive whether ivermectin prevents exitus

* Department of Dermatology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

** Department of Dermatology, Victor Babes Clinical Hospital for Infectious Diseases, Bucharest, Romania.

*** Department of Microbiology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

7. Bo Z, Fang C, Deng D, Liang X. Research progress on common adverse events caused by targeted therapy for colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2018;16(1):27–33.
8. Boone S.L., Rademaker A., Liu D. et al. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: survey results. *Oncology.* 2007; 72: 152-159
9. Herbst, R.S. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004, 59, 21–26
10. Vallbohmer, D.; Lenz, H.-J. Epidermal growth factor receptor as a target for chemotherapy. *Clin. Colorectal Cancer* 2005, 5 (Suppl. 1), S19–S27.
11. Li M, Carpio DF, Zheng Y, Bruzzo P, Singh V, Ouaz F, Medzhitov RM, Beg AA. An essential role of the NF-kappa B/Toll-like receptor pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *J Immunol* 166: 7128–7135, 2001.
12. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist* 2010; 15:1016.
13. Busam KJ, Capodici P, Motzer R, et al. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001; 144:1169.
14. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer* 2010; 116:3916.
15. Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. *Br J Dermatol* 2004; 151:238.
16. Lynch TJ Jr, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: an evolving paradigm in clinical management. *Oncologist* 2007; 12:610.
17. Tohyama M, Hamada M, Harada D, et al. Clinical features and treatment of epidermal growth factor inhibitor-related late-phase papulopustular rash. *J Dermatol* 2020; 47:121.
18. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on March 28, 2018).
20. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021; 32:157.
21. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer* 2017; 25:651.
22. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011; 19:1079.
23. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006; 155:852.
24. Shi VJ, Levy LL, Choi JN. Cutaneous manifestations of nontargeted and targeted chemotherapies. *Semin Oncol.* 2016;43:419-425.
25. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:203-218.
26. Plachouri KM, Vryzaki E, Georgiou S. Cutaneous adverse events of immune checkpoint inhibitors: a summarized overview. *Curr Drug Saf.* 2019;14:14-20
27. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011; 22:524.
28. Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. Efficacy of pregabalin in the management of cetuximab-related itch. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32:397.
29. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol* 2012; 13:1020.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Irina Batîr-Jipa
Spitalul Universitar de Urgență "Elias", Departamentul de Dermatologie, București, România
E-mail: batir.irina@gmail.com

Correspondance address: Irina Batîr-Jipa
Department of Dermatology, 'Elias' Emergency University Hospital, Bucharest, Romania
E-mail: batir.irina@gmail.com

acneiformă, dar poate apărea și pe pielea cu aspect normal. Pruritul cronic afectează majoritatea pacienților și are un impact negativ semnificativ asupra calității vieții, fiind o sursă constantă de stres psihologic [26].

Managementul pruritului constă în principal în administrarea de antihistamice orale cu efect sedativ sau nonsedativ [27]. Alți agenți care pot fi utilizați sunt agonistii acidului gamma-aminobutiric (GABA), cum ar fi gabapentinul sau pregabalina [28]. Noi studii clinice susțin utilizarea aprepitantului (un antagonist al receptorului neurokinin 1 [NK1]) care este eficient în reducerea intensității pruritului cu peste 80 la sută [29].

Concluzii

Având în vedere frecvența reacțiilor cutanate apărute pe durata administrării terapiei țintite, dermatologii joacă un rol extrem de important în gestionarea acestor evenimente. Datoria noastră este de a recunoaște aceste reacții și de a le gestiona astfel încât pacienții oncologici să aibă nu doar cea mai bună șansă de supraviețuire, ci și să-și mențină o bună calitate a vieții.

Acest articol își propune să abordeze reacțiile cutanate adverse care apar după administrarea inhibitorilor EGFR, punând accent pe strategiile de gestionare recomandate în cele mai recente ghiduri de practică. Scopul este de a oferi soluții valoroase pentru provocările cu care se confruntă dermatologii atunci când tratează pacienții care urmează terapiile cu inhibitori EGFR.

majority of patients and has a high negative impact on the quality of life, being a source of constant psychological distress [26].

Management of pruritus mostly consists of using sedating or nonsedating oral H1 antihistamines [27]. Other agents that can be used are Gamma-aminobutyric acid (GABA) agonists such as gabapentin or pregabalin [28]. New clinical trials supports the use of (a neurokinin 1 [NK1] receptor antagonist) being effective in reducing pruritus intensity by >80 percent [29].

Conclusions

Considering the frequency of the skin reactions during targeted therapies, dermatologists play an extremely important role in the management of these dermatologic events. Our duty is to recognize these reactions and to manage them so that the oncology patients have not only the best chance of survival, but also maintain a good quality of life.

This article aims to address adverse skin reactions following the administration of EGFR inhibitors, but emphasizing the management strategies from the latest practice guidelines, hoping that it will provide solutions to the challenges that dermatologists face when it comes to these patients.

Bibliografie/Bibliography

1. <https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types/targeted-therapy/what-is.html>
2. Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered? *Maturitas*. 2013 Dec;76(4):308-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.09.008. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24128673; PMCID: PMC4610026.
3. Zhong, L., Li, Y., Xiong, L. et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Sig Transduct Target Ther* 6, 201 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00572-w>
4. Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*. 2020 Jul 20;9(3):34. doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.
5. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3817-3825. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5997
6. CLELL. HASENBANK Supportive care and Management of Treatment-Emergent Adverse Events with Targeted Therapy in non-small cell lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(1):43-50.

3. Anomalii ale firului de păr

Inhibitorii EGFR determină diferite modificări la nivelul firului de păr, cel mai distinctiv fenomen fiind trichomegalia - definită ca o creștere în lungime (12 mm sau mai mult), însoțite de încrețire, pigmentare sau îngroșare a genelor. Îndoirea genelor înspre interior pune pacienții la risc de a dezvolta cheratită, astfel tăierea genelor este recomandată. Alte anomalii ale părului includ modificări ale calității, texturii și modelului de creștere. Majoritatea acestor modificări încep în jurul celei de-a doua luni de tratament [15].

Alte reacții cutanate frecvente includ xeroza, pruritul, afectări ale mucoasei și fotosensibilitatea. În literatură, toate aceste reacții adverse, alături de erupția acneiformă și paronichie, au primit acronimul PRIDE (Papule și/sau pustule și/sau paronichie, anomalii de reglementare a creșterii părului, prurit și xeroză datorate inhibitorilor receptorului pentru factorul de creștere epidermală) [23].

Xeroza cutanată

Xeroza (figura 5) este o altă reacție adversă cutanată comună care apare la aproape jumătate dintre pacienții tratați cu inhibitori EGFR [24]. S-a observat că severitatea acestei reacții este dependentă de doză, predominant afectează extremitățile și în forme severe poate determina eczemă asteatotică și fisuri la nivelul regiunilor acrale.

Respectarea măsurilor generale care includ evitarea spălării frecvente cu apă fierbinte, evitarea utilizării săpunurilor și detergenților duri, precum și utilizarea emolientelor de două ori pe zi pot preveni xeroza, dar în cazuri severe poate fi necesară administrarea corticosteroizilor topici [25].

Pruritul

Adesea, pruritul este concomitent cu erupția

3. Hair abnormalities

EGFR inhibitors determine various hair changes, the most distinctive phenomenon being trichomegaly - defined as the increase in length (12 mm or more), curling, pigmentation or thickness of eyelashes. Inward lash curling puts patients at risk for keratitis, and eyelash trimming is recommended. Other hair abnormalities include changes in quality, texture, and growth pattern. Most of these changes begin around the second month of treatment [15].

Other common reactions include xerosis, pruritus, mucositis and photosensitivity. In the literature, all these adverse reactions in addition to the acneiform eruption and paronychia, received the acronym PRIDE (Papulopustules and/or Paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) [23].

Xerosis

Xerosis (figure 5) is another common cutaneous adverse reaction and occurs in almost half of the patients treated with EGFR inhibitors [24]. It is noted that the severity is dose-dependent. It affects the extremities and in severe

forms can determine asteatotic eczema and acral fissuring.

Respecting the general measures which include avoiding frequent washing with hot water, using hard soaps and detergents as well as using emollients twice daily can prevent xerosis, but sometimes topical corticosteroids may be required [25].

Pruritus

Often, pruritus is concomitant with the acneiform eruption, although it can also occur on normal-appearing skin. Chronic pruritus affects the vast



Figura 5. Xeroză cutanată
Figure 5. Xerosis

Erupecie de gradul 1 - se utilizează corticosteroizi topici cu potențial redus și antibiotice topice.

Erupecie de gradul 2 - se administrează doxiciclină 100 mg sau minociclină 100 mg de două ori pe zi timp de patru până la șase săptămâni, împreună cu corticosteroizi topici cu potență redusă. Dacă pacientul este deja pe antibiotic profilactic cu tetraciclină, se pot alege alternative precum cefalosporine orale de primă generație (de exemplu, cefalexin 500 mg de două ori pe zi, cefadroxil 500 mg de două ori pe zi) sau trimetoprim-sulfametoxazole (trimetoprim 160 mg/sulfametoxazole 800 mg de două ori pe zi), care pot fi administrate timp de patru săptămâni. Întotdeauna când suspiciunăm o suprainfecție bacteriană trebuie să obținem o cultură ori de câte ori este posibil, pentru a determina terapia antimicrobiană corespunzătoare.

Erupecie de grad ≥ 3 - în acest punct, trebuie să luăm în considerare modificarea dozei sau chiar întreruperea tratamentului. Este necesar ca această decizie să implice atât oncologul cât și pacientul. De asemenea, trebuie să ținem cont de valorile și preferințele pacientului.

2. Paronychia

O altă reacție adversă frecventă la administrarea inhibitorilor EGFR este paronychia, care poate fi însoțită de leziuni asemănătoare granulomului piogenic și de modificări în pigmentație și textură la nivelul matricei unghiale (figura 4). Aceste modificări apar cel mai adesea după 2 luni de tratament și au o incidență de 17,2%. Monitorizarea pentru suprainfecție bacteriană este crucială (cel mai frecvent apare suprainfecția cu *Staphylococcus aureus*). Ca urmare a inflamației patului unghial, pot apărea onicoliza sau onicodistrofia.

Opțiunile de tratament includ antimicrobiene topice sau orale, cauterizarea chimică și avulsia parțială a unghiei [22].

Grade 1 rash – topical low-potency corticosteroids and topical antibiotics.

Grade 2 rash – oral antibiotic 100 mg or 100 mg twice per day for four to six weeks and topical low-potency corticosteroids. If the patient is already on prophylactic antibiotic with tetracycline, alternative choices are: first-generation oral cephalosporin (eg, 500 mg twice per day, 500 mg twice per day) or (160 mg/sulfa-methoxazole 800 mg twice per day), and can be given for four weeks. We must always consider a bacterial superinfection and obtain a culture whenever is possible to determine appropriate antimicrobial therapy.

Grade ≥ 3 rash – in this point, we must take into consideration the dose modification or even the interruption of the treatment. This decision must involve the oncologist and the patient. We must be sensible to the patient's values and preferences.

2. Paronychia

Another frequent adverse reaction to the administration of EGFR inhibitors is paronychia which can be accompanied by pyogenic granuloma-like lesions and changes in matrix pigmentation and texture (figure 4). These modifications appear most often after 2 months of treatment, and have a incidence of 17.2%. Monitoring for bacterial superinfection is crucial (most frequently *Staphylococcus aureus*). Secondary to nail bed inflammation onycholysis or onychodystrophy may occur.

Treatment options include topical or oral antimicrobials, chemical cauterization, and partial nail avulsion [22].



Figura 4. Paronychia
Figure 4. Paronychia

Gradul 2 - Papule și/sau pustule care acoperă 10 până la 30% din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu prurit sau sensibilitate; asociate cu puternic impact psihosocial; limitează activitățile zilnice; papule și/sau pustule care acoperă >30% din suprafața corpului, cu sau fără simptome ușoare.

Gradul 3 - Papule și/sau pustule care acoperă >30% din suprafața corpului, cu simptome moderate sau severe; limitează îngrijirea personală; asociate cu suprainfecție locală, necesitând administrarea de antibiotice orale.

Gradul 4 - Consecințe care pun viața în pericol; papule și/sau pustule care acoperă orice procent din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu simptome de mâncărime sau sensibilitate și sunt asociate cu suprainfecție extinsă, necesitând administrarea de antibiotice intravenoase.

Management și prevenție

Măsuri generale [20]:

- Evită spălarea frecventă cu apă fierbinte, utilizarea săpunurilor și detergenților duri, solvenților sau dezinfectanților.
- Limitează expunerea la soare sau folosește protecție solară cu spectru larg care trebuie aplicată pe zonele expuse la fiecare două ore. Este recomandat să utilizeze protecție cu filtru solar mineral, care nu este absorbit în piele.
- Aplică emoliente la nivelul pielii de două ori pe zi.

Prevenția

În ceea ce privește prevenția, este o practică obișnuită să se administreze doxiciclină 100 mg de două ori pe zi, minociclină 100 mg zilnic sau oxitetraciclină 500 mg de două ori pe zi timp de șase săptămâni. De obicei, tratamentul cu antibiotic începe în aceeași zi cu terapia cu inhibitori EGFR [17]. Topic, se poate prescrie un corticosteroid cu potență redusă care se aplică de două ori pe zi pe față și piept.

Management

Erupția acneiformă este gestionată la nivel individual și ține cont în primul rând de gradul de severitate. Având în vedere importanța terapiei cu inhibitori EGFR, decizia de a opri tratamentul sau chiar de a reduce doza trebuie luată împreună cu pacientul [21].

may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental activities of daily living (ADL); papules and/or pustules covering >30% of the body surface area, with or without mild symptoms.

Grade 3 - Papules and/or pustules covering >30% of the body surface area with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated.

Grade 4 - Life-threatening consequences; papules and/or pustules covering any percent of the body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with intravenous antibiotics indicated.

Management and prevention

General measures [20]:

- Avoid frequent washing with hot water, using hard soaps and detergents, solvents, or disinfectants.
- Limit sun exposure or use a broad-spectrum sunscreen that must be applied to exposed areas of the body every two hours when outside. It's best to use a mineral sunscreen, which are not absorbed into the skin
- Using emollients twice daily

Prevention

For the prevention, it is a common practice to use 100 mg twice a day, 100 mg daily, or oxytetracycline 500 mg twice daily for six weeks. Usually, the antibiotic is started on the same day as EGFR inhibitor therapy [17]. Topically, is prescribed a low-potent topical corticosteroid which is applied twice daily to the face and chest.

Management

The acneiform eruption is managed individually and primarily takes into account the degree of severity. Considering the importance of EGFR inhibitor therapy, the decision to stop treatment or even the dose reduction must be made together with the patient [21].

regiunea periorală) precum și toracele superior sunt cel mai frecvent afectate (figura 3). Rareori, erupția poate apărea și pe toracele inferior, fese și extremități. Regiunea palmo-plantară este cel mai adesea cruțată [13]. Adesea, erupția este însoțită de mâncărime, iritație, senzație de arsură și durere [14].

În mod caracteristic, erupția începe în primele două săptămâni după inițierea terapiei, dar poate apărea și după două luni de la începerea tratamentului [15].

În general, erupția evoluează în 4 etape distincte [16]:

- Săptămâna 1 - disestezia (perturbarea percepției senzațiilor) însoțită de eritem și edem.
- Săptămânile 1-3 - apariția papulelor și pustulelor eritematoase.
- Săptămânile 3-4 - formarea crustelor din materialul purulent și din cheratinocite necrotice / resturi de țesut.
- Săptămâna 4 și după - eritem persistent cu telangiectazii și xeroză a pielii. Prezentările în stadiu tardiv pot avea purpură și ulcere, preferențial în zona feselor și membrelor inferioare [17].

Cursul clinic al erupției este caracterizat prin perioade de exacerbari și remisii. Se pot observa rezoluții parțiale sau chiar complete în ciuda continuării terapiei cu inhibitori EGFR [18].

Mai multe studii au remarcat o asocieră între erupția acneiformă și creșterea ratei de răspuns la tratament și a supraviețuirii [17]. Acest lucru sugerează că erupția cutanată poate fi un indicator pentru eficiența terapiei cu inhibitori EGFR și că această reacție adversă nu este o contraindicație pentru continuarea terapiei.

Gradul de severitate [19]

Cea mai utilizată scală pentru evaluarea severității reacțiilor adverse cutanate este cea propusă de Institutul Național de Cancer, prin Criteriile Comune de Terminologie pentru Evenimente Adverse (CTCAE).

Gradul 1 - Papule și/sau pustule care acoperă <10% din suprafața corpului, care pot sau nu fi asociate cu prurit sau sensibilitate.

rash can also spread to the lower chest, buttocks and extremities. The palmo-plantar region is characteristically spared [13]. Often, the rash is accompanied by itching, irritation, burning sensation and pain [14].

Characteristically, the rash begins in the first two weeks after the initiation of therapy, but it can also appear two months after the start of treatment [15].

In general, the rash develops in 4 distinct stages [16]:

- Week 1- dysesthesia (disturbance in the perception of sensations) accompanied by erythema and edema.
- Week 1-3 – development of erythematous papules and pustules
- Week 3-4 – formation of crusts from purulent material and necrotic keratinocytes/tissue debris.
- Week 4 and beyond – persistent erythema with telangiectasias and skin xerosis. Late-stage presentations may have purpura and ulcers favoring the buttocks and lower limbs [17].

The clinical course of the rash is characterized by periods of exacerbations and remissions. Partial or even complete resolutions may be seen despite continued EGFR inhibitor therapy [18].

Several studies have noted an association between acneiform eruption and increased overall response rate or survival [17]. This suggests that the skin eruption may be a surrogate marker for efficacy of EGFR inhibitor therapy and that acneiform eruption is not a contraindication to continued EGFR inhibitor therapy.

Grading of severity [19]

The most frequently used scale to assess the severity of cutaneous adverse reactions is the one proposed by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Grade 1 - Papules and/or pustules covering <10% of the body surface area, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness.

Grade 2 - Papules and/or pustules covering 10 to 30% of the body surface area, which may or



Figura 1. Erupție acneiformă la nivelul feței
Figure 1. Acneiform eruption on the face due to EGFR inhibitors

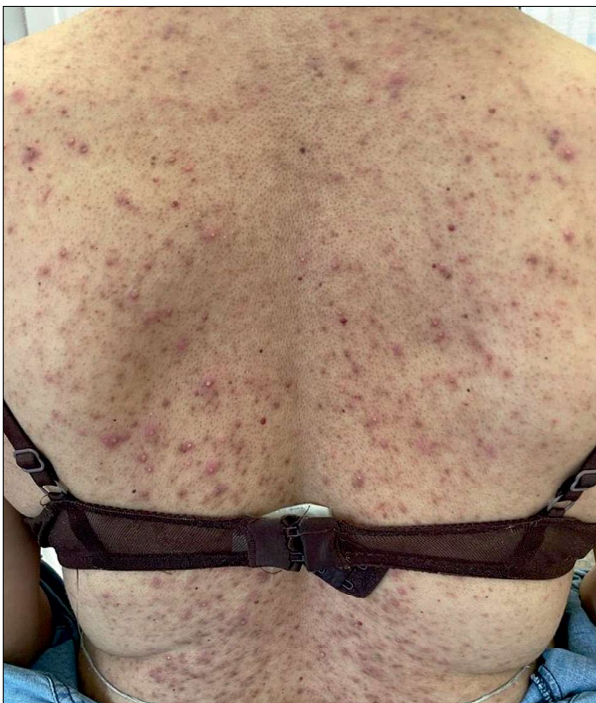


Figura 2. Erupție acneiformă la nivelul toracelui posterior
Figure 2. Acneiform eruption on the trunk due to EGFR inhibitors



Figura 3. Erupție acneiformă la nivelul decolteului
Figure 3. Acneiform eruption on the chest due to EGFR inhibitors

tului epitelial. În situațiile patologice însă, în special în cazul cancerelor de plămâni, sân sau de glioblastom, EGFR joacă un rol central în carcinogeneză.

Efectele inhibiției EGFR asupra pielii

Receptorii EGF se găsesc în întregul epiderm. Aceștia contribuie la proliferarea și diferențierea keratinocitelor, la creșterea părului și joacă un rol esențial în răspunsul imun înăscut. Astfel se explică compromiterea barierei pielii prin inhibiția căii de semnalizare a EGFR.

Inhibiția cronică a EGFR duce la necroza focală a keratinocitelor, ceea ce activează și menține recrutarea și activarea celulelor imune, cauzând în cele din urmă foliculită [11].

Factori de risc

Potențiali factori de risc pentru apariția reacțiilor cutanate severe datorate administrării inhibitorilor EGFR sunt următorii: vârsta, sexul, fototipul pielii, expunerea la radiațiile UV, terapiile asociate (chimioterapie convențională, radioterapie). Predilecția erupției cutanate în zonele expuse la soare sugerează că radiațiile ultraviolete acționează ca un cofactor în dezvoltarea și severitatea erupției cutanate. In vitro, inhibiția EGFR la nivelul keratinocitelor a demonstrat o supraviețuire celulară redusă înaintea expunerii la UV și o creștere a apoptozei/necrozei după iradierea UV. În contrast, într-un studiu randomizat, utilizarea zilnică a cremelor cu factor de protecție solară SPF 60 nu a prevenit sau redus severitatea reacțiilor cutanate [12].

Reacții cutanate induse de inhibitorii EGFR

1. Erupția acneiformă

Cea mai frecventă reacție cutanată determinată de administrarea inhibitorilor EGFR este o erupție acneiformă difuză, papulopustulară, observată la peste două treimi dintre pacienții care primesc acești agenți. Leziunea primară a erupției acneiforme induse de inhibitorii EGFR este pustula sau papula eritematoasă, cu localizare în jurul foliculului pilos (figura 1, figura 2). Zonele bogate în glande sebacee (scalp, față - în special nasul, obrazii, pliurile nazolabiale și

especial în lung, breast or glioblastoma cancers, EGFR plays a central role in carcinogenesis.

EGFR inhibition - skin effects

EGF receptors are found throughout the epidermis. They contribute to keratinocyte proliferation and differentiation, hair growth and play an essential role in the innate immune response. Thus, the compromise of the skin barrier through the inhibition of the EGFR signaling pathway is explained.

Chronic pharmacological inhibition of EGFR leads to focal necrosis of keratinocytes, which further activates and maintains the recruitment and activation of immune cells, ultimately causing folliculitis [11].

Risk factors

Potential risk factors for the occurrence of severe skin reactions due the administration of EGFR inhibitors are as follow: age, sex, skin phototype, UV radiation exposure, associated therapies (conventional chemotherapy, radiotherapy). The predilection of the rash in sun-exposed areas suggests that ultraviolet radiation acts as a cofactor in the development and severity of the rash. In vitro, inhibition of EGFR in keratinocytes prior to UV exposure demonstrated decreased cell survival and increased apoptosis/necrosis after UV irradiation. In contrast, in a randomized study, daily use of SPF 60 sunscreens did not prevent or reduce the severity of skin reactions [12].

EGFR-inhibitor induced skin reactions

1. Acneiform eruption

The most common cutaneous reaction seen with EGFR inhibitors is a diffuse, papulopustular acneiform eruption, which is noted in more than two-thirds of patients receiving any of these agents. The primary lesion of EGFR inhibitor-induced acneiform eruption is the folliculocentric erythematous pustule or papule (figure 1, figure 2). Areas rich in sebaceous glands (scalp, face - particularly the nose, cheeks, nasolabial folds and perioral region) as well as the upper chest region (figure 3) are most frequently affected. Rarely, the

acneiforme cauzate de administrarea inhibitorilor EGFR, oncologii au raportat întreruperea tratamentului în 76% dintre cazuri și oprirea completă în 32% dintre cazuri [8].

EGFR (receptorul factorului de creștere epidermal), cunoscut și sub denumirile de ErbB-1 și Her1, este o proteină transmembranară. El este alcătuit din 3 subunități: un domeniu extracelular, un domeniu transmembranar și un domeniu citoplasmatic [9].

Supraexpresia EGFR este asociată cu diverse tipuri de neoplazii, astfel că, dezvoltarea inhibitorilor care vizează specific acești receptori reprezintă o strategie promițătoare în tratamentul cancerelor [10].

Clasificarea inhibitorilor EGFR

Deși inhibitorii EGFR pot fi clasificați în funcție de numeroase criterii (structură chimică, reversibilitate, clasă, efect farmacologic etc.), în prezent, inhibitorii EGFR utilizați pentru tratamentul cancerelor sunt împărțiți în două categorii principale: molecule mici și anticorpi monoclonali:

Moleculele mici inhibă activitatea tirozin kinazei EGFR prin legarea la situsul de legare al ATP din domeniul intracelular al receptorului. Exemple: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib, Dacomitinib, Osimertinib, Neratinib, Mobocertinib.

Anticorpii monoclonali umanizați se leagă specific de domeniul extracelular al EGFR și inhibă competitiv legarea ligandului. Exemple: Cetuximab; Panitumumab; Necitumumab; Pertuzumab.

Rolul EGFR la nivelul pielii

Pielea exprimă atât EGFR, ErbB2 cât și ErbB4, în timp ce semnalizarea EGFR este cea mai importantă pentru creștere, homeostazie și reparație. EGFR este exprimat fiziologic în întregul epiderm, dar în special la nivelul stratului bazal.

Calea de semnalizare a EGFR supraveghează homeostazia pielii prin mecanisme multiple și mediază efectele anti-apoptotice și de susținere a supraviețuirii celulelor.

Rolul fiziologic al receptorului EGF este să supravegheze dezvoltarea și homeostazia țesu-

cauzate de administrarea EGFR inhibitorilor, oncologii au raportat întreruperea tratamentului în 76% dintre cazuri și oprirea completă în 32% dintre cazuri [8].

EGFR (epidermal growth factor receptor), also known as ErbB-1 and Her1 is a transmembrane protein. It consists of 3 subunits: 1 extracellular domain, 1 transmembrane domain, 1 cytoplasmic domain [9].

EGFR overexpression is associated with various types of neoplasia, thus the development of small molecule inhibitors that specifically target these receptors is a promising strategy in the treatment of cancers [10].

Classification of EGFR Inhibitors

Although EGFR inhibitors can be classified according to numerous criteria (chemical structure, reversibility, class, pharmacological effect, etc.), at the moment, EGFR inhibitors used for the treatment of cancers are divided into two main categories: small molecule and monoclonal antibodies:

The small molecules inhibit EGFR tyrosine kinase activity by binding to the ATP binding site in the intracellular domain of the receptor. Examples: Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Lapatinib, Dacomitinib, Osimertinib, Neratinib, Mobocertinib.

Humanized monoclonal antibodies bind specifically to the EGFR extracellular domain and competitively inhibit the ligand binding. Examples: Cetuximab; Panitumumab; Necitumumab; Pertuzumab.

EGFR skin function

Skin expresses both EGFR, ErbB2, and ErbB4, whereas EGFR signaling is most important for growth, homeostasis, and repair. EGFR is physiologically expressed throughout the epidermis, especially in the basal layer.

The EGFR signaling pathway oversees skin homeostasis through multiple mechanisms and mediates anti-apoptotic and pro-survival effects.

The physiological role of the EGF receptor is to oversee epithelial tissue development and homeostasis. In pathological situations, however,

Unite și China, au fost aprobate 89 de molecule mici pentru tratamentul cancerelor. Țintele lor acoperă o gamă largă de proteine, inclusiv kinaze, proteine reglatoare epigenetice, enzime reparatorii ale ADN-ului și proteozomi. Cu toate acestea, cele mai mari provocări cu care se confruntă aceste molecule sunt rata scăzută de răspuns și dezvoltarea rezistenței [3].

Dintre macromolecule, cele mai bine reprezentate în terapia țintită sunt anticorpul monoclonal. Anticorpul sunt glicoproteine cu masă moleculară mare care fac parte din familia imunoglobulinelor (Ig), iar rolul lor în sistemul imunitar este de a recunoaște și neutraliza antigenele străine și de a amplifica răspunsul imunitar. Anticorpul monoclonal sunt anticorpul umanizați care se leagă de antigene neoplazice specifice. Majoritatea lor sunt prea mari pentru a traversa membrana celulară și sunt concepuți să atace fie o țintă din afara celulei, fie de pe suprafața ei [4].

Anticorpul monoclonal acționează pe suprafața celulelor tumorale prin 3 mecanisme principale: BLOCHEAZĂ - blochează anumite molecule de care celulele neoplazice au nevoie pentru a se dezvolta, SEMNALIZEAZĂ - semnalează prezența celulelor neoplazice astfel încât să poată fi identificate și distruse de către sistemul imunitar, TRANSPORTĂ - transportă substanțe medicamentoase, particule toxice sau radioactive în celulele neoplazice.

În ceea ce privește efectele secundare, comparând terapia țintită cu chimioterapia tradițională, prima are o toxicitate redusă, o mai bună toleranță și scurtează durata spitalizării [5]. Cu toate că letalitatea reacțiilor adverse ale medicamentelor este mai mică decât în cazul chimioterapiei, terapia țintită necesită perioade extinse de utilizare sau chiar administrare pe termen nedefinit, ceea ce determină creșterea incidenței reacțiilor adverse (80%) pe tot parcursul acestui proces.

De departe, cele mai frecvente reacții adverse se limitează la piele și mucoase (86,4%) [6]. Alte reacții adverse medicamentoase includ leziunile gastrointestinale, hipertensiunea arterială, tulburările de coagulare și cardiotoxicitatea [7].

Impactul negativ pe care aceste reacții cutanate îl au asupra calității vieții pacienților este semnificativ. De exemplu, în cazul erupției

suffix „-ib“ show that the molecule has inhibitory properties [2]. To date, there are 89 small molecules approved in the United States and China for the treatment of cancers. Their targets cover a wide range including kinases, epigenetic regulatory proteins, DNA damage repair enzymes, and proteasomes. However, the biggest challenges that these molecules have to overcome are the low response rate and the development of resistance [3].

Among macromolecules, the best represented in targeted therapy are monoclonal antibodies. Antibodies are high molecular weight glycoproteins that belong to the immunoglobulin family (Ig) and their purpose in the immune system is to recognize and neutralize foreign antigens and to amplify the immune response. Monoclonal antibodies are humanized antibodies that bind to specific neoplastic antigens. Most of them are too large to cross the cell membrane and are designed to attack a target either outside the cell or on the cell surface [4].

Monoclonal antibodies act on the surface of tumor cells through 3 main mechanisms: BLOCK - blocks certain molecules that neoplastic cells need to develop, FLAG - signals neoplastic cells so they can be identified and destroyed by the immune system, DELIVER - transports medicinal substances, toxic, radioactive particles in neoplastic cells.

In terms of side effects, comparing targeted therapy with traditional chemotherapy, the former has reduced toxicity, better tolerance and lowers the duration of hospitalization [5]. Although the lethality of adverse drug reactions (ADR) is lower than in the case of chemotherapy, targeted therapy requires extended periods of use or even indefinite administration, which determines the increased incidence of ADR (80%) throughout this process.

By far, the most frequent adverse drug reactions are limited to the skin and mucous membranes (86.4%) [6]. Other ADR include gastrointestinal damage, hypertension, coagulation abnormalities and cardiotoxicity [7].

The negative impact these skin reactions have on the patients' quality of life is significant. For example, in the case of the acneiform eruption

Introducere

Istoria terapiei țintite începe cu Rituximab, primul anticorp monoclonal aprobat pentru tratamentul limfomului non-Hodgkin în 1997 și cu celebrul Imatinib, primul inhibitor de tirozin kinază folosit în 2001 pentru tratamentul leucemiei mieloide cronice, care pe bună dreptate a fost numit la acea vreme „glonțul magic”. Începând cu acel moment, LMC cu cromozomul Philadelphia pozitiv a devenit o afecțiune controlabilă, asemenea diabetului sau hipertensiunii arteriale. În prezent, în 2023 sunt aprobate peste 150 de molecule pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer, cu zeci de alte molecule testate și care așteaptă să intre în studii clinice în fiecare an. Putem spune fără îndoială că terapia țintită reprezintă viitorul oncologiei moderne.

Ce este terapia țintită

Terapia țintită este un tip de tratament care utilizează molecule special dezvoltate pentru a distruge celulele canceroase, fără a afecta celulele normale, fiind supranumită terapie de precizie sau medicină personalizată.

Deși, din punct de vedere tehnic terapia țintită este considerată o formă de chimioterapie, aceste molecule acționează printr-un mecanism complet diferit. Datorită acțiunii țintite, spre deosebire de chimioterapia tradițională, aceste medicamente au mai puține efecte secundare. În principiu, terapia țintită funcționează prin împiedicarea celulelor canceroase să se înmulțească, pe când chimioterapia tradițională distruge celulele neoplazice deja formate împreună cu celulele normale ale corpului [1].

Terapia țintită poate fi clasificată în două categorii principale: molecule mici și macromolecule (de exemplu: anticorpi monoclonali, polipeptide, complexe anticorp-medicament și acizi nucleici).

Moleculele mici sunt compuși organici cu greutate moleculară redusă (mai mică de 800 Dalton). Ele pot penetra membrana celulară și sunt concepute pentru a interveni în căile de semnalizare și de a acționa asupra țintelor situate în interiorul celulei. Numele lor indică tipul de moleculă și ținta ei. De exemplu, moleculele cu sufixul „-ib” indică faptul că molecula are proprietăți inhibitorii [2]. Până în prezent, în Statele

Introduction

The history of targeted therapies begins with both Rituximab, the first monoclonal antibody approved for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma in 1997 and with the famous Imatinib, the first tyrosine kinase inhibitor used in 2001 for the treatment of chronic myeloid leukemia which was rightfully named at that time „the magic bullet”. Starting that moment, Philadelphia chromosome-positive CML had become a manageable condition like diabetes or hypertension. Currently, in 2023, more than 150 distinct molecules are approved for the treatment of different types of cancer, with dozens of other molecules being tested and expected to enter clinical trials each year. We can say without a doubt that the targeted therapy represents the future of modern oncology.

What is targeted therapy

Targeted therapy is a type of treatment that uses specially developed molecules to destroy cancer cells, without affecting normal cells, thus, is also called precision therapy or personalized medicine.

Although, from a technical point of view, targeted therapy is considered a form of chemotherapy, these molecules work through a completely different mechanism. Due to the targeted action, unlike traditional chemotherapy, these drugs have fewer side effects. Basically, targeted therapy works by preventing cancer cells from multiplying, conventional chemotherapy, on the other hand, destroys the neoplastic cells already formed along with normal cells of the body [1].

Targeted therapy can be classified into two main categories: small molecules and macromolecules (e.g., monoclonal antibodies, polypeptides, antibody–drug conjugates, and nucleic acids).

Small molecules are organic compounds with low molecular weight (less than 800 Dalton). They can penetrate the cell membrane and are designed to interfere with signaling pathways and act on targets located inside the cell. Their names give an indication of the type of molecule and its target. For example, molecules with the

MANAGEMENTUL EFECTELOR CUTANATE ADVERSE INDUSE DE INHIBITORII EGFR

THE MANAGEMENT OF EGFR-INHIBITOR INDUCED SKIN REACTIONS

IRINA BATÎR-JIPA**, LUANA-ANDREEA BOȘOTEANU**, GABRIELA TUDORACHE**,
ALEXANDRA MARIA DOROBANȚU**, ANCA COJOCARU**, ANA MARIA FORSEA**,
OLGUȚA ANCA ORZAN*,**

Rezumat

În momentul de față, terapiile țintite reprezintă fundația pe care se construiește oncologia modernă. Deși prezintă mai puține toxicități în comparație cu chimioterapia convențională, efectele adverse cutanate pot determina limitarea dozelor sau chiar întreruperea tratamentului.

Inhibitorii EGFR produc numeroase reacții adverse la nivelul pielii. În prezent, aceștia dețin un rol esențial în arsenalul terapeutic oncologic, fiind utilizați în tratamentul următoarelor tipuri de cancere: cap și gât, plămâni, colon, prostată, sân, ovar și pancreas. Astfel, recunoașterea efectelor adverse, înțelegerea mecanismului prin care acestea apar dar mai ales cunoașterea modului de gestionare a acestora este de o mare importanță pentru toți dermatologii.

Cuvinte cheie: terapie țintită, inhibitori EGFR, oncologie, erupție acneiformă, efecte secundare cutanate, management.

Summary

Today, the cornerstone of modern oncology is the discovery of targeted therapies. Although with fewer toxicities compared to conventional chemotherapy, the cutaneous adverse effects can determine the limitation of doses or even the interruption of treatment.

EGFR inhibitors produce numerous adverse skin reactions. Currently, EGFR inhibitors play an essential role in the oncological therapeutic arsenal, being used in the treatment of the following cancers: head and neck, lung, colon, prostate, breast, ovary, pancreas. Thus, recognizing the clinical signs, understanding the mechanism by which these adverse skin reactions occur, and most important knowing how to manage them is of great importance for all dermatologists.

Keywords: targeted therapy, EGFR inhibitors, oncology, acneiform eruption, cutaneous side-effects, management.

Intrat în redacție: 02.05.2023

Acceptat: 09.06.2023

Received: 02.05.2023

Accepted: 09.06.2023

* Universitatea de medicină și Farmacie "Carol Davila" București, România.
'Carol Davila' University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania.

** Departamentul de Dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență "Elias" București, România.
Department of Dermatology, 'Elias' Emergency University Hospital, Bucharest, Romania.

Din cauza multiplelor patologii asociate, s-a impus și tratamentul comorbidităților.

Managementul ulcerărilor cutanate necesită gestionarea atentă a patologiilor asociate precum diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială, dar și obezitatea morbidă, în cazul pacientei.

Because of the multiple associated pathologies, treatment of comorbidities was also required.

Management of skin ulcers requires careful management of associated pathologies such as diabetes mellitus or hypertension, and morbid obesity in the patient.

Bibliografie/Bibliography

1. Fitzpatrick's Dermatology 9th edition S Kang, M Amagai, A Bruckner, A Enk, D Margolis, A McMichael, J Orringer – McGraw Hill Education
2. Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile Ediția a IV-a – Virgil Pătrașcu, Craiova 2018
3. Schmieder SJ, Krishnamurthy K. Pyoderma Gangrenosum. [Updated 2022 Jul 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
4. Natali KM, Goldman JD. Insulin Allergy: A Case Report and Review of Literature. J Pharm Technol. 2016 Oct;32(5):210–5. doi: 10.1177/8755122516655544. Epub 2016 Jun 23.
5. Bzowycykj AS, Stahnke AM. Hypersensitivity reactions to human insulin analogs in insulin-naïve patients: a systematic review. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018 Feb;9(2):53-65
6. Spampinato SF, Caruso GI, De Pasquale R, Sortino MA, Merlo S. The Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes: Looking among Old Drugs. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Apr 1;13(4):60

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Andra Maria Criveanu
Clinica Dermatovenerologie
Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, Romania
E-mail: dr.andra.criveanu@gmail.com

Correspondance address: Andra Maria Criveanu
Dermatology Clinic
Emergency Clinical County Hospital of Sibiu, Romania
E-mail: dr.andra.criveanu@gmail.com

Evoluția ulcerățiilor a fost lent favorabilă sub tratament local, cu ameliorarea eritemului periulceros rapid și curățarea secrețiilor fibrino-purulente și a necrozei, cu reducerea profunzimii ulcerățiilor pe parcursul internării. [Fig. 3, Fig. 4]

Particularitatea cazului constă în raritatea localizării ulcerățiilor cutanate (abdomen, la locul de injectare a insulinei, dar și la nivelul coapselor și interfesier), în agravarea rapidă a evoluției acestora și totodată asocierea DZ tip II insulino-necesar și a obezității, complexitatea cazului punând probleme de diagnostic și tratament.

Discuții și concluzii

Localizarea ulcerățiilor la nivel abdominal, care coincide cu locul de injectare a insulinei, dar și la nivelul coapselor și interfesier este rară și pune dificultăți de diagnostic. Inovațiile aduse terapiilor cu insulină în ultima perioadă a scăzut drastic incidența reacțiilor adverse, raportându-se la momentul actual mai puțin de 0,1%. În ciuda modificărilor produse în procesul de obținere a insulinei, conservanții și parte din excipienți au rămas aceiași, iar bacteria utilizată în aceste procese se pare că are potențialul de a acționa ca un antigen – reacțiile adverse la terapia cu insulină pot fi luate în calcul, însă în cazul pacientei, localizarea leziunilor și în alte regiuni în afara zonelor de injectare a exclus o posibilă reacție adversă.

Vindecarea dificilă a ulcerățiilor la un pacient diabetic este rezultatul unei patofiziologii complexe. Hiperglicemia se corelează mai ales cu afectarea microcirculației, care duce la oxigenare redusă a țesuturilor, dar și migrarea slabă a leucocitelor în zonele afectate, ceea ce predispune pacienții la un risc mai mare de infecții. Ajustarea terapiei cu insulină și reechilibrarea Diabetului zaharat au favorizat vindecarea leziunilor într-un timp scurt.

Pacienta a necesitat tratamentul bolilor de fond, dar și tratament suportiv adițional și tratamentul complicațiilor. De asemenea, o importanță majoră o are diminuarea factorilor de risc, iar abordarea multidisciplinară în echipă a fost esențială în acest caz.

The evolution of ulcers was slowly favourable under topic treatment, with improvement of periulcer erythema rapidly and clearance of fibrin purulent secretions and necrosis, with reduction of ulcer depth during hospitalization. [Fig. 3, Fig. 4]

The particularity of the case lies in the rarity of the location of the skin ulcers (abdomen, at the site of insulin injection, but also in the thighs and in the intergluteal area), in the rapid worsening of their evolution, and also in the association of insulin-dependent type II diabetes mellitus and obesity, the complexity of the case posing diagnostic and treatment problems.

Discussions and conclusions

The localisation of ulcerations at the abdominal level, which coincides with the insulin injection site, but also on the thigh and in the intergluteal area is rare and poses diagnostic difficulties. Innovations in insulin therapy in recent times have drastically reduced the incidence of adverse reactions, with less than 0.1% currently reported. Despite changes in the insulin manufacturing process, the preservatives and some of the excipients have remained the same, and the bacteria used in these processes appear to have the potential to act as an antigen – adverse reactions to insulin therapy can be considered, but in the patient's case, the localisation of lesions in regions other than the injection sites ruled out a possible adverse reaction.

Difficult healing of ulcerations in a diabetic patient is the result of complex pathological physiology. Hyperglycemia is mainly correlated to impaired microcirculation, which leads to reduced tissue oxygenation, but also to poor leukocyte migration to affected areas, which puts patients at greater risk of infection. Adjustment of insulin therapy and rebalancing of diabetes mellitus has helped the lesions heal in a short time.

The patient required treatment of underlying disease, but also additional supportive treatment and treatment of complications. Also of major importance is the reduction of risk factors and the multidisciplinary team approach was essential in this case.

neutrofilic; Paniculita din pancreatică – se localizează la nivelul membrelor inferioare și se manifestă prin noduli subcutanați ce ulcerază spontan, paraclinic lipazele serice și amilaza sunt crescute iar EHP evidențiază paniculită lobulară și necroză intensă a adipocitelor.

Paniculita datorată deficitului de AAT – apare frecvent între 30-60 ani, se asociază cu patologii pulmonare (BPOC), hepatice (ciroză), iar clinic se manifestă prin noduli și plăci eritematoase, dureroase, celulită, abcese fluctuante, localizarea cea mai frecventă este la nivelul trunchiului, fesier, extremităților proximal, iar EHP evidențiază necroza rapidă a țesutului subcutanat și necroză lichefactivă; Asociată cu medicamente – după tratament cu Vemurafenib sau Ponatinib; Posttraumatica sau Factițială – manifestată prin noduli, plăci, ulceratii variate, infirmată prin istoricul personal.

S-a inițiat tratament sistemic antibiotic cu Teicoplanina 400 mg la 12 ore 3 doze, apoi 400 mg la 24 ore timp de 5 zile, Cefotaxim 1 g la 8 ore timp de 9 zile, Gentamicina 100 mg la 12 ore timp de 10 zile, apoi Piperacilina/Tazobactam 4g/0,5 g la 8 ore timp de 12 zile, antifungic, corticoterapie, IPP, probiotic, antialgic, antihistaminic, anticoagulant profilactic, albumina, insulina și trofice vasculare.

nodules that ulcerate spontaneously; paraclinically - serum lipase and amylase are elevated and histopathological examination reveals lobular panniculitis and intense adipocyte necrosis.

Panniculitis due to AAT deficiency frequently occurs between 30-60 years of age, is associated with pulmonary (COPD), liver (cirrhosis) pathologies, and clinically manifests as painful erythematous nodules and plaques, cellulitis, fluctuating abscesses. The most frequent localisation is in the in the gluteal region, proximal extremities, and histopathological examination reveals rapid necrosis of subcutaneous tissue and liquefactive necrosis. Drug-induced panniculitis appears after treatment with vemurafenib or ponatinib. Traumatic or factitial panniculitis is manifested by nodules, plaques, various ulcerations - this was refuted by personal medical history.

Systemic antibiotic treatment was initiated with teicoplanin 400 mg every 12 hours, 3 doses, then 400 mg every 24 hours for 5 days, ceftazidime 1 g every 8 hours for 9 days, gentamicin 100 mg every 12 hours for 10 days, then piperacillin/tazobactam 4g/0.5g every 8 hours for 12 days, antifungal treatment, corticotherapy, PPI, probiotics, analgesics, antihistamines, prophylactic anticoagulants, albumin, insulin, and vascular trophic treatment.



Figura 3. Evoluție pe parcursul internării
Figure 3. Evolution during hospitalization



Figura 4. Evoluție la 2 luni de la externare
Figure 4. Evolution 2 months after discharge

Klebsiella pneumoniae, *Proteus*, *Morganella Morganii* și *Escherichia Coli*, Celulită perileziională abdomen, coapsa stângă și fesier și diagnosticele secundare Insuficiență venoasă cronică a membrelor inferioare std. CEAP C3, Diabet zaharat tip II insulinonecitant, Hipertensiune arterială grad II B, Boală de reflux gastro-esofagian, Polipi esofag și stomac, Diverticuli colon stâng, Hemoragie digestivă ocultă, Anemie feriprivă ușoară, Obezitate morbidă.

Diagnosticul diferențial s-a realizat cu:

Pyoderma gangrenosum – care se manifestă inițial ca noduli, plăci sau pustule cu formarea unor ulceratii ce se măresc progresiv, cu margine violacee, elevată și eritem în jur, sunt dureroase și se localizează de obicei pe zone post-traumă; la examenul histopatologic se observă infiltrat limfocitar perivascular sau intramural sau infiltrat neutrofilic dermic.

Necrobioza lipoidică – se manifestă clinic prin plăci ovulare sau neregulate, cu centrul atrofie gălbui, cu periferie reliefată, violacee, iar cea mai frecventă localizare este pretibial, însă 15% din cazuri pot apărea în alte regiuni topografice, iar o treime pot ulcera.

Reacție cutanată alergică la administrarea Insulinei – apare frecvent eritem, prurit, indurație, noduli și lipoatrofie la locul injectării, se remite spontan, iar pacienta nu a prezentat leziuni doar la locul de injectare a insulinei.

Calcifilaxia – reprezintă necroza țesutului cutanat sau subcutanat ce se produce prin ocluzia vaselor mici, produsă prin calcificarea pereților vaselor, apare frecvent la pacienți cu disfuncție renală importantă sau alți factori de risc, precum obezitatea, sexul F, diabetul zaharat, hipoalbuminemia, însă la examenul histopatologic se observă lipsa depozitelor de calciu.

Diagnosticul diferențial cu alte Paniculite, precum cea indusă infecțios - poate fi cauzată de o varietate mare de bacterii, fungi, virusuri sau paraziți, apare frecvent la cei imunocompromiși sau cu DZ, se manifestă clinic prin plăci, noduli sau abcese cu secreție purulentă, afectează frecvent membrele inferioare, dar și membrele superioare, fața sau trunchiul, iar la EHP se observă frecvent paniculită lobulară și infiltrat

abdomen, left thigh and in the gluteal region, complete with the following secondary diagnoses: chronic venous insufficiency of the lower extremities stage C3 of CEAP, insulin-dependent type II diabetes mellitus, stage IIB hypertension, gastroesophageal reflux disease, oesophageal and stomach polyps, left colon diverticula, occult gastrointestinal bleeding, mild iron deficiency anaemia, morbid obesity.

The differential diagnosis is as follows:

Pyoderma gangrenosum – initially manifesting as nodules, plaques or pustules with progressively enlarging ulceration formation, with a raised, purplish margin and erythema around, are painful and are usually located on post-trauma areas; histopathological examination shows perivascular or intramural lymphocytic infiltrate or dermal neutrophilic infiltrate.

Lipoid necrobiosis – clinically manifesting as oval or irregular plaques, with a yellowish atrophic centre, with a raised, purplish periphery, and the most common location is pretibial are, but 15% of cases may occur in other topographic regions, and a third may ulcerate.

Allergic skin reaction to insulin administration – erythema, pruritus, induration, nodules and lipoatrophy frequently occur at the injection site, subside spontaneously, and the patient did not have lesions only at the insulin injection site.

Calciphilaxis – this is necrosis of skin or subcutaneous tissue that occurs by occlusion of small vessels, caused by calcification of vessel walls. It occurs frequently in patients with significant kidney dysfunction or other risk factors, such as obesity, female sex, diabetes mellitus, hypoalbuminemia. Nevertheless, upon histopathological examination on the patient, the absence of calcium deposits is observed.

Differential diagnosis with other panniculitis, such as infectious-induced panniculitis - this can be caused by a wide variety of bacteria, fungi, viruses, or parasites. It frequently occurs in immunocompromised or diabetic patients, it is clinically manifested by plaques, nodules or abscesses with purulent discharge, and it frequently affects the lower extremities but also the upper extremities, face or trunk. The histopathological examination frequently shows lobular panniculitis and neutrophilic infiltrate. Another differential diagnosis panniculitis is pancreatic panniculitis - this is located in the lower limbs and manifested by subcutaneous

micobacteriologice din ulceratii au evidentiat *Klebsiella Pneumoniae* ssp pnumoniae, BLSE (+) – abdomen, coapsa stanga si fesier, *Proteus* – abdomen, coapsa stanga si fesier, *Morganella Morganii* ssp sibonii - abdomen, coapsa stanga si fesier si *Escherichia Coli* – fesier.

S-au realizat multiple consulturi interdisciplinare: cardiologie – se stabileste diagnosticul HTA grad II B si se recomanda tratament anticoagulant profilactic; gastroenterologie – se stabileste diagnosticul de anemie feripriva usoara, hemoragie digestiva oculta si se recomanda endoscopie digestiva superioara si colonoscopie; diabet zaharat si Boli de Nutritie – in vederea ajustarii dozelor de insulina; boli infectioase – in vederea stabilirii antibioterapiei pe parcursul internarii; alergologie – in vederea excluderii unei reactii alergice la insulina si chirurgie plastica – in vederea stabilirii tratamentului a la long si evaluarii necesitatii de reparare a defectelor cutanate.

S-a efectuat endoscopie digestiva superioara care a evidentiat esofag cu un polip de 6 mm la nivelul jonctiunii eso-gastrice, stomac cu o arie cu aspect polipoid la nivelul marii curburi si antral protruzii polipoide, din cadrul carora s-au recoltat biopsii, pilor permeabil, bulb, DII fara modificari si colonoscopie in cadrul careia se constata mici diverticuli la nivelul colonului stang, fara alte modificari si hemoroizi interni necomplicati.

Examenul histopatologic a evidentiat la nivelul dermului glande sudoripare si capilare sanguine, in portiunea papilara zone cu infiltrat inflamator cronic limfocitar usor si moderat augmentat cu dispozitie pericapilara, fara exocitoza, zone de degenerescenta a fibrelor de colagen si elastice dermice. Tesutul adipos hipodermic cu adipocite de aspect normal si cu adipocite anucleate, cu aspect necrotic, cu reactie macrofagica si cu prezenta unui infiltrat inflamator limfocitar la interfața cu dermul. Toate aceste modificari histopatologice au sugerat modificari focale de necroza lipidica la nivelul hipodermului.

Se stabileste diagnosticul de *Paniculita ulceronecrotica abdomen si coapse*, Infectia ulceratiilor cu

left thigh, and in the gluteal region, *Proteus* – on the abdomen, left thigh, and in the gluteal region, *Morganella Morganii* ssp. sibonii – on the abdomen, left thigh and in the gluteal region, and *Escherichia Coli* – in the gluteal region.

Multiple interdisciplinary consultations were carried out: Cardiology – a diagnosis of stage IIB hypertension was established and prophylactic anticoagulant treatment was recommended; Gastroenterology – a diagnosis of mild iron deficiency anaemia and occult gastrointestinal bleeding was determined and upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy were recommended; Diabetes and Nutrition Diseases – in order to adjust insulin doses; Infectious Diseases – to determine antibiotic therapy during hospitalisation; Allergology – to rule out an allergic reaction to insulin; and Plastic Surgery – to determine long-term treatment and assess the need to have skin defects repaired.

Upper gastrointestinal endoscopy was performed, which revealed an oesophagus with a 6 mm polyp at the level of the oesogastric junction, stomach with a polypoid-looking area at the level of the greater curvature and in the antrum portion with polypoid protrusions, from which biopsies were taken. The following were also revealed: permeable pylorus; duodenal bulb and second (descending) part of the duodenum without changes and colonoscopy in which small diverticula were found in the left colon without other changes and internal haemorrhoids without complications.

The histopathological examination revealed in the dermis sweat glands and blood capillaries, in the papillary portion: areas of mild and moderately increased chronic lymphocytic inflammatory infiltrate with disposed in the pericapillary matrix, without exocytosis, areas of degeneration of collagen fibres and dermal elastic fibres. Hypodermic adipose tissue with normal-appearing adipocytes and anucleate adipocytes with necrotic appearance, macrophagic reaction and presence of a lymphocytic inflammatory infiltrate at the interface with the dermis. All these histopathological changes suggested focal changes of lipoid necrosis in the hypodermis.

The following diagnosis is established: *ulcerative, necrotising panniculitis of abdomen and thighs*, infection of ulcers with *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Morganella Morganii*, and *Escherichia Coli*, perilesional cellulitis on the

toaletă locală cu ser fiziologic și Betadină soluție, cu evoluție nefavorabilă.

Examenul clinic general la internare relevă stare generală ușor influențată, obezitate morbidă (IMC=45,77 kg/m²), țesut adipos în exces reprezentat, gonalgii bilateral, TA=140/90 mmHg, AV=65 bpm, torace emfizematos, murmur vezicular înăspriț, abdomen mărit de volum prin paniculul adipos, nedureros spontan sau la palpate, fără alte modificări patologice.

Examenul clinic local evidențiază la nivelul abdomenului, coapselor [Fig. 1], interfesier [Fig. 2] multiple ulcerații rotund-ovalare, dureroase, de diferite dimensiuni, unele gigante, cu diametre cuprinse între 2 și 15 cm, profunde, bine delimitate, acoperite de necroză uscată și umedă, cu secreții fibrino-purulente galben-verzui, fetide, cu evidențierea țesutului subcutanat, dispuse pe fond eritematos, unele însoțite de eritem perilezional intens.

Biologic se constată hipoproteinemie cu hypoalbuminemie, anemie hipocromă, normocitară, sideremie scăzută (anemie feripriva ușoară), hipocalcemie ușoară, hiperglicemie, sindrom inflamator biologic, test Adler pozitiv. Examenul

minim la admitere relevă o ușor afectată stare generală, obezitate morbidă (BMI=45.77 kg/m²), exces țesut adipos reprezentat, bilaterale gonalgii, BP=140/90 mmHg, VR (ventricular rate) =65 bpm, emfizematos torace, murmur vezicular înăspriț, abdomen mărit de volum prin adiposul panicul, dureros spontan sau la palpate, fără alte modificări patologice.

Examenul clinic local evidențiază la nivelul abdomenului, coapselor [Fig. 1], interfesier [Fig. 2] multiple ulcerații rotund-ovalare, dureroase, de diferite dimensiuni, unele gigante, cu diametre cuprinse între 2 și 15 cm, profunde, bine delimitate, acoperite de necroză uscată și umedă, cu secreții fibrino-purulente galben-verzui, fetide, cu evidențierea țesutului subcutanat, dispuse pe fond eritematos, unele însoțite de eritem perilezional intens.

Biologic se constată hipoproteinemie cu hypoalbuminemie, hipocromă anemie, normocitară, sideremie scăzută (anemie feripriva ușoară), hipocalcemie ușoară, hiperglicemie, sindrom inflamator biologic, test Adler pozitiv. Examenul



Figura 1. Ulcerațiile de la nivelul abdomenului și coapselor
Figure 1. Ulcerations on the abdomen and thighs



Figura 2. Ulcerațiile de la nivel interfesier
Figure 2. Ulcerations at the interfesial level

specifică. Examenul histopatologic a evidențiat modificări focale de necroză lipoidică la nivelul hipodermului. Diagnosticul diferențial a inclus pyoderma gangrenosum, paniculita necrozantă sau reacția alergică la insulină.

Concluzii: Localizarea ulcerărilor la nivel abdominal (la locul de injectare a insulinei), dar și la nivelul coapselor și interfesier este rară și pune dificultăți de diagnostic. Managementul ulcerărilor cutanate necesită gestionarea atentă a patologiilor asociate precum diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială, dar și obezitatea morbidă, în cazul pacientei.

Cuvinte cheie: ulcerății, paniculită, suprainfecție multibacteriană, diagnostic diferențial.

examination revealed focal changes of lipoid necrosis in the hypodermis. The differential diagnosis included pyoderma gangrenosum, necrotising panniculitis or allergic reaction to insulin.

Conclusions: Localisation of ulcerations at the abdominal level (at the site of insulin injection), but also on the thigh and in the intergluteal area is rare and poses diagnostic difficulties. Management of skin ulcers requires careful management of associated pathologies such as diabetes mellitus or hypertension, and morbid obesity in the patient.

Key words: ulcerations, ulcers, panniculitis, multi-bacterial superinfection, differential diagnosis.

Intrat în redacție: 22.05.2023

Acceptat: 14.07.2023

Received: 22.05.2023

Accepted: 14.07.2023

Introducere

Ulcerările cutanate pot fi dificil de gestionat și pot deveni o sursă majoră de morbiditate. Localizarea abdominală, dar și cea la nivelul coapselor este rar întâlnită. Paniculita necrozantă poate apărea oriunde, însă localizarea cea mai frecventă este pe zonele expuse injuriilor și de presiune.

Caz clinic

Pacientă de sex feminin, în vârstă de 78 ani, se internează în Clinica Dermatovenerologie din Sibiu pentru prezența unor ulcerății rotund-ovalare gigante, bine delimitate, acoperite de necroză și secreții fibrino-purulente fetide, localizate abdominal, pe fața internă a coapselor și interfesier. Asociat, prezintă durere locală intensă și semne celsiene perilezional. Pacienta este cunoscută cu diabet zaharat tip II insulino-necesar, hipertensiune arterială esențială, boală de reflux gastro-esofagian și insuficiență venoasă cronică a membrelor inferioare stadiul C3 CEAP.

Afirmativ, boala a debutat prin leziuni eritematoase ce au apărut în urmă cu aproximativ 2 luni, cu transformare rapidă în ulcerății. Debutul a coincis cu inițierea tratamentului cu insulină (Tresiba – insulină degludec – analog de insulină). Pacienta se prezintă în serviciul UPU, iar în urma consulturilor de Chirurgie generală și Chirurgie plastică, anterior internării, a urmat tratament la domiciliu cu Ceftriaxonă injectabil și

Introduction

Skin ulcers can be difficult to manage and can become a major source of morbidity. Abdominal or thigh localisation is rare. Necrotising panniculitis can occur anywhere, but the most common location is on areas exposed to injury and pressure.

Clinical case

A 78-year-old female patient was admitted to the Dermatology Clinic in Sibiu for the presence of giant, well-defined, round-oval ulcerations, covered with necrosis and fetid fibrin purulent secretions, located on the abdomen, inner thighs and intergluteal area. The patient has associated intense local pain and perilesional cardinal signs of inflammation. The patient is known to have insulin-dependent type II diabetes mellitus, essential hypertension, gastroesophageal reflux disease and chronic venous insufficiency of the lower extremities stage C3 of CEAP.

Afirmativ, the disease started with erythematous lesions that appeared approx. 2 months ago with rapid transformation to ulcerations. The onset coincided with the initiation of insulin treatment (Tresiba - insulin degludec - insulin analogue). The patient was brought to the emergency ward and following consultations in General Surgery and Plastic Surgery, prior to admission, followed home treatment with ceftriaxone injections and local lavage with saline solution and betadine solution, with adverse outcome. The general clinical exa-

ULCERAȚII GIGANTE SUPRAINFECTATE ALE COAPSELOR ȘI TRUNCHIULUI LA O PACIENTĂ CU DIABET ZAHARAT DEZECHILIBRAT

GIANT SUPERINFECTED ULCERATIONS OF THE THIGHS AND TRUNK IN A PATIENT WITH UNBALANCED DIABETES MELLITUS

IOANA BALDOVIN^{*,**}, ANDRA MARIA CRIVEANU^{*}, BETTINIA ALEXANDRA FARKOS^{*},
MARIA ROTARU^{*,***}

Rezumat

Introducere: Ulcerațiile cutanate pot fi dificil de gestionat și pot deveni o sursă majoră de morbiditate. Localizarea abdominală, dar și cea la nivelul coapselor este rar întâlnită. Paniculita necrozantă poate apărea oriunde, însă localizarea cea mai frecventă este pe zonele expuse injuriilor și de presiune.

Caz clinic: Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 78 ani, cunoscută cu DZ tip II insulinonecitant, HTA, BRGE și obezitate morbidă, se prezintă pentru multiple ulcerații gigante, rotund-ovalare, acoperite de necroză și secreții fibrino-purulente, localizate la nivel abdominal și la nivelul părții interne a coapselor. Debutul a fost insidios, sub formă de leziuni eritematoase reliefate la nivelul coapselor ce au remis, însă cu reparația lor la nivel abdominal în urmă cu două luni, cu transformare rapidă în ulcerații. Pacienta a urmat tratamente antibiotice și terapie locală prin serviciul chirurgie ambulator, însă cu evoluție nefavorabilă, fiind internată ulterior în secția DV. În urma efectuării examenelor bacteriologice se evidențiază suprainfecția multibacteriană a ulcerațiilor cu *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Proteus* și se inițiază antibioterapie

Summary

Introduction: Skin ulcers can be difficult to manage and can become a major source of morbidity. Abdominal and thigh localisation is rare. Necrotising panniculitis can occur anywhere, but the most common location is on areas exposed to injury and pressure.

Clinical case: We present here the case of a 78-year-old female patient, known to have insulin-dependent type II diabetes mellitus, hypertension, gastroesophageal reflux disease and morbid obesity, arriving at the medical office/clinic for multiple giant, round-oval ulcerations covered with necrosis and fibrin purulent secretions located on the abdomen and inner thighs. The onset was insidious, in the form of raised erythematous lesions on the thighs that subsided, but with a recurrence on the abdominal area two months ago, with rapid transformation into ulcerations. The patient underwent antibiotic treatment and topical therapy applied by the outpatient surgery service, but with an unfavourable outcome and was subsequently admitted to the dermatology ward. Bacteriological examinations revealed multibacterial superinfection of the ulcers with *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Proteus* and specific antibiotic therapy was initiated. Histopathological

* Clinica Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, România.
Dermatology Clinic, Emergency Clinical County Hospital of Sibiu, Romania.

** Studii doctorale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara, România.
Doctoral Studies, University of Medicine and Pharmacy „Victor Babeș” of Timișoara, Romania.

*** Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Facultatea de Medicină, Sibiu, România.
„Lucian Blaga” University of Sibiu, Faculty of Medicine, Sibiu, Romania.

12. *Rook's Textbook of Dermatology, 8th ed.* Disorders of Skin Colour. Peutz-Jeghers syndrome. Wiley-Blackwell Publishing, Oxford 2010; III:58.12-13.
13. *Fitzpatrick's Color Atlas of Dermatology, 6th ed.* Skin signs of systemic cancers. Peutz-Jeghers syndrome. McGraw-Hill Medical, Chicago 2009; II(18):498.
14. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed.* Disorders of Melanocytes. Hypomelanoses and Hypermelanoses. Peutz-Jeghers syndrome. McGraw-Hill Medical, Chicago 2008; I(2-11.73):633.
15. Daniell J, Plazzer JP, Perera A, Macrae F. "An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review". *Fam Cancer*, 2018 Jul. 17; (3):421-7.
16. Linhart H, Bormann F, Hutter B, Brors B, Lyko F. "Genetic and epigenetic profiling of a solitary Peutz-Jeghers colon polyp". *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 2017 May; 3(3):a001610.
17. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I, et al. "A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome". *Nature*, 1998 Jan 8; 391(6663):184-7.
18. Schumacher V, Vogel T, Leube B, et al. "STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome". *J Med Genet*, 2005 May; 42(5):428-35.
19. Hearle N, Schumacher V, Menko F.H, Olschwang S, Boardman L.A, Gille J.J, Keller J.J, Westerman A.M, Scott R.J, Lim W, et al. "Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome". *Clin. Cancer Res*, 2006; 12:3209-3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0083.
20. Giardiello F.M, Brensinger J.D, Tersmette A.C, Goodman S.N, Petersen G.M, Booker S.V, Cruz-Correa M, Offerhaus J.A. "Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome". *Gastroenterology*, 2000; 119:1447-1453. doi: 10.1053/gast.2000.20228.
21. [Guideline] Syngal S, Brand RE, Church JM, et al, for the American College of Gastroenterology. "ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes". *Am J Gastroenterol*, 2015 Feb; 110(2):223-62; quiz 263.
22. Guillem JG, Smith AJ, Calle JP, Ruo L. "Gastrointestinal polyposis syndromes". *Curr Probl Surg*; 1999 Apr; 36(4):217-323.
23. Shaco-Levy R, Jaspersen KW, Martin K, et al. "Morphologic characterization of hamartomatous gastrointestinal polyps in Cowden syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, and juvenile polyposis syndrome". *Hum Pathol*, 2016 Mar; 49:39-48.
24. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon, France: International Cancer Research on Cancer; 2010.
25. Zhao HM, Yang YJ, Duan JQ, Ouyang HJ, Liu L, Yi LC, Xiao ZH, Zheng Y, Peng L, Attard TM, Li DY, You JY. "Clinical and Genetic Study of Children With Peutz-Jeghers Syndrome Identifies a High Frequency of STK11 De Novo Mutation". *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019 Feb; 68(2):199-206.
26. Hearle N, Schumacher V, Menko F.H, Olschwang S, Boardman L.A, Gille J.J, Keller J.J, Westerman A.M, Scott R.J, Lim W, et al. "Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome". *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:3209-3215. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-008.
27. Wei C, Amos CI, Rashid A, et al. "Correlation of staining for LKB1 and COX-2 in hamartomatous polyps and carcinomas from patients with Peutz-Jeghers syndrome". *J Histochem Cytochem*, 2003 Dec; 51(12):1665-72.
28. Udd L, Katajisto P, Rossi DJ, et al. "Suppression of Peutz-Jeghers polyposis by inhibition of cyclooxygenase-2". *Gastroenterology*, 2004 Oct; 127(4):1030-7.
29. Wei C, Amos CI, Zhang N, Zhu J, Wang X, Frazier ML. "Chemopreventive efficacy of rapamycin on Peutz-Jeghers syndrome in a mouse model". *Cancer Lett*, 2009 May 18; 277(2):149-54.

Această lucrare face parte dintr-un studiu doctoral în curs de desfășurare, „Genodermatoze – Considerații etiopatogene, clinice, diagnostice și terapeutice, cu aplicații practice în studii de caz medicale” realizat de Popescu Silvia, student la Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România, sub îndrumarea prof. univ. dr. Giurcăneanu Călin.

This paper is part of a larger, ongoing doctoral study “Genodermatoses – Etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic considerations, with practical applications in medical case studies” by Popescu Silvia, a Ph.D. student at “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy of Bucharest, Romania, under the supervision of professor doctor Giurcăneanu Călin.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Spitalul Clinic CF2, Secția de Chirurgie Generală,
Bulevardul Mărăști nr. 63, Sector 1, București, România

Correspondance address: CF2 Clinical Hospital, Department of General Surgery,
Mărăști Bd. No. 63, Sector 1, Bucharest, Romania

supravegherea atentă, conform celor mai recente protocoale internaționale, a acestor pacienți și colaborarea unei echipe multidisciplinare alcătuită din genetician, dermatolog, internist, gastroenterolog, chirurg de chirurgie generală, ginecolog și urolog.

Dat fiind determinismul genetic al sindromului Peutz-Jeghers, consilierea și testarea genetică prezintă o deosebită importanță în managementul acestor pacienți, având scopul de a explica informații complexe cu privire la riscurile genetice, metodele de investigare anamnestică și clinico-paraclinică, etapele stabilirii diagnosticului și opțiunile terapeutice, precum și rolul de a oferi sprijin psiho-emoțional și de a direcționa pacienții către servicii medicale moderne specializate în acest sens și adaptate nevoilor individuale.

Cazul de față a fost prezentat datorită rarității bolii și particularității debutului manifestărilor gastrointestinale la o vârstă înaintată față de cea raportată în mod uzual în literatura de specialitate.

Peutz-Jeghers syndrome represents a genodermatosis with multi-organ involvement and increased neoplastic risk, so that it is mandatory to carefully monitor these patients according to the latest international protocols, with the collaboration of a multidisciplinary team consisting of a geneticist, a dermatologist, an internist, a gastroenterologist, a general surgeon, a gynecologist and an urologist.

Given the genetic determinism of Peutz-Jeghers syndrome, genetic testing and counseling are of particular importance in the management of these patients, the later aiming to explain complex information regarding genetic risks, methods of anamnestic and clinical-paraclinical investigation, stages of diagnosis and therapeutic options, as well as having the role of providing psycho-emotional support and directing patients towards modern medical services specialized in this regard and adapted to individual needs.

The current case was presented due to the rarity of the disease and the peculiarity of the onset of gastrointestinal manifestations at an older age than that usually reported in the specialized literature.

Bibliografie/Bibliography

1. Popescu S. "Genodermatoză – Considerații etiopatogenice, clinice, diagnostice și terapeutice, cu aplicații practice în cazuistica medicală". Teză de doctorat sub conducerea prof. univ. dr. Giurcăneanu Călin.
2. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Möller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. "Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management". *Gut*, 2010 Jul; 59(7):975-86. doi: 10.1136/gut.2009.198499. PMID: 20581245.
3. Klimkowski S, Ibrahim M, Ibarra Rovira JJ, Elshikh M, Javadi S, Klekars AR, Abusaif AA, Moawad AW, Ali K, Elsayes KM. "Peutz-Jeghers Syndrome and the Role of Imaging: Pathophysiology, Diagnosis, and Associated Cancers". *Cancers* (Basel), 2021 Oct 13; 13(20):5121. doi: 10.3390/cancers13205121. PMID: 34680270; PMCID: PMC8533703.
4. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. "Peutz-Jeghers Syndrome". Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*®, 2011 Feb 23; University of Washington, Seattle, 1993-2023. .
5. To BAT. "Peutz-Jeghers Syndrome". Medscape, 2018. .com/article/182006.
6. Wagner A, Aretz S, Auranen A, Bruno MJ, Cavestro GM, Crosbie EJ, Goverde A, Jelsig AM, Latchford A, Leerdam MEV, Lepisto A, Puzzone M, Winship I, Zuber V, Möslin G. "The Management of Peutz-Jeghers Syndrome: European Hereditary Tumour Group (EHTG) Guideline". *J Clin Med*, 2021 Jan 27; 10(3):473. doi: 10.3390/jcm10030473. PMID: 33513864; PMCID: PMC7865862.
7. Wu M, Krishnamurthy K. "Peutz-Jeghers Syndrome". Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. .
8. Usatine RP, Smith MA, Chumley HS, Mayeaux EJ. *The Color Atlas of Family Medicine, 2e*, Part XIII. Dermatology, Section 20. Other Skin Disorders, Ch. 205. Genodermatoses, 2013 McGraw-Hill. .
9. Achatz MI, Porter CC, Brugieres L et al. "Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood". *Clin Cancer Res*, 2017 Jul 1; 23(13):e107-14. [Guideline]
10. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. "Hamartomatous polyposis syndromes". *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2009; 23(2):219-31.
11. Zbuk KM, Eng C. "Hamartomatous polyposis syndromes". *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007 Sep. 4; (9):492-502.

Atitudinea terapeutică față de polipii gastro-intestinali depinde de numărul, dimensiunile, localizarea și aspectul acestora și variază de la polipectomii endoscopice ale polipilor cu dimensiuni până la 1 cm, realizate în serviciul de gastroenterologie sau de chirurgie generală, respectiv până la enterectomii segmentare pentru polipi multipli, cu dimensiuni peste 1 cm și aspect suspect macroscopic, realizate predominant laparoscopic în serviciile de chirurgie generală [3,26]. Tratamentul endoscopic al polipozei colonice este preferat ori de câte ori este posibil, datorită caracterului minim invaziv, prin intermediul căruia se limitează complicațiile peri- și postoperatorii [5,21]; un risc deloc neglijabil în cazul laparotomiilor și rezecțiilor intestinale repetitive este reprezentat de sindromul aderențial și formarea de bride care se pot complica cu obstrucții intestinale ce impun noi intervenții chirurgicale și noi enterectomii, iar în timp acești pacienți pot suferi de sindrom de intestin scurt asociat cu malabsorbție intestinală, dezechilibre hidroelectrolitice și malnutriție protein-calorică.

Studii recente au raportat rezultate promițătoare, cu reducerea dimensiunilor și numărului polipilor gastrointestinali după utilizarea inhibitorilor mTOR de tip rapamicină pe modele experimentale animale cu mutații STK11, precum și a inhibitorilor ciclo-oxigenazei 2 de tip celecoxib atât pe modele experimentale animale cu mutații LKB-1, cât și în studii pe subiecți umani [5,21].

Complicațiile gastrointestinale acute impun tratament chirurgical de urgență, iar complicațiile neoplazice beneficiază de tratament oncologic standard.

Sindromul Peutz-Jeghers reprezintă o afecțiune incurabilă, cu o **evoluție** cronică de o severitate variabilă, iar **prognosticul** acestor pacienți depinde de severitatea manifestărilor clinice, în cazurile grave fiind afectate semnificativ calitatea vieții și speranța de viață a pacienților, care pot suferi și de depresii.

În cazul pacientului prezentat se poate estima un prognostic vital bun în absența apariției unor complicații maligne sau gastrointestinale acute.

Concluzii

Sindromul Peutz-Jeghers reprezintă o genodermatoză cu afectare pluriorganică și cu risc neoplazic crescut, astfel încât este obligatorie

pigmented cutaneo-mucosal lesions has not been reported in the specialized literature [1,5,12].

The therapeutic approach to gastrointestinal polyps depends on their number, size, location and appearance and varies from endoscopic polypectomies of polyps up to 1 cm in size, performed in the gastroenterology or general surgery service, respectively to segmental enterectomy for multiple polyps with dimensions over 1 cm and suspicious macroscopic appearance, performed predominantly laparoscopically in general surgery services [3,26]. Endoscopic treatment of colonic polyposis is preferred whenever possible, due to its minimally invasive nature, which limits peri- and postoperative complications [5,21]; a non-negligible risk in the case of repeated laparotomies and intestinal resections is represented by the adhesion-related disorder that can be complicated by intestinal obstructions requiring new surgical interventions and new enterectomies, and over time these patients can suffer from short bowel syndrome associated with intestinal malabsorption, hydroelectrolytic imbalances and protein-caloric malnutrition.

Recent studies have reported promising results with reductions in the size and number of gastrointestinal polyps after the use of mTOR inhibitors like rapamycin in experimental animal models with STK11 mutations, as well as cyclo-oxygenase 2 inhibitors like celecoxib in both experimental animal models with LKB-1 mutations, as well as in studies on human subjects [5,21].

Acute gastrointestinal complications require emergency surgical treatment, and neoplastic complications benefit from standard oncological treatment.

Peutz-Jeghers syndrome is an incurable condition, with a chronic **evolution** of variable severity, and the **prognosis** of these patients depends on the severity of the clinical manifestations; in severe cases, the quality of life and life expectancy of the patients, who may also suffer from depression, are significantly affected.

In the case of the presented patient, a good vital prognosis can be estimated in the absence of malignant or acute gastrointestinal complications.

Conclusions

mamografie și/sau ecografie mamară la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 25 de ani, ecografie transvaginală și test Babeș-Papanicolau anuale începând cu vârsta de 18 ani, ecografie testiculară anuală începând cu vârsta de 10 ani, precum și tomografie computerizată toraco-abdominală completată de RMN pelvin cu substanță de contrast și enterografie CT în cazuri selectate [1,5,7].

Pentru stabilirea **diagnosticului** de sindromul Peutz-Jeghers este necesar minim unul dintre următoarele criterii diagnostice stabilite de WHO (World Health Organisation) [5,24]:

- minim 3 polipi Peutz-Jeghers confirmați anatomopatologic;
- minim un polip hamartomatos confirmat histopatologic asociat cu antecedente heredo-colaterale de sindrom Peutz-Jeghers sau cu leziuni cutaneo-mucoase patognomonice;
- leziuni cutaneomucoase patognomonice asociate cu antecedente heredo-colaterale de sindrom Peutz-Jeghers.

În cazul pacientului prezentat, a fost îndeplinit cel de-al doilea criteriu diagnostic WHO, astfel încât a putut fi stabilit diagnosticul de sindrom Peutz-Jeghers.

Diagnosticul diferențial al sindromului Peutz-Jeghers include polipoza juvenilă familială, sindromul Cowden, sindromul Bannayan-Riley Ruvalcaba și sindromul Laugier-Hunziker [7,25].

Managementul sindromului Peutz-Jeghers presupune reevaluare clinico-paraclinică conform protocolului menționat anterior și colaborare interdisciplinară în vederea detectării precoce a complicațiilor maligne și/sau gastro-intestinale acute.

În privința regimului igienico-dietetic și normelor de profilaxie, este indicată evitarea produselor care determină fotosensibilizare, fotoprotecția permanentă cu fotoprotectoare cu SPF 50 + împotriva radiațiilor ultraviolete de tip UVA și UVB asociată cu utilizarea pălăriilor cu boruri largi, a ochelarilor cu lentile întunecate și a hainelor naturale, largi, care să acopere cât mai mult din suprafața corporală, chiar dacă transformarea leziunilor pigmentare cutaneo-mucoase nu a fost raportată în literatura de specialitate [1,5,12].

ultrasound and/or MR-cholangiopancreatography every 1-2 years starting at the age of 25-30, mammography and/or breast ultrasound every 1-2 years starting at the age of 25, transvaginal ultrasound and annual Babeș-Papanicolau test starting at the age of 18, annual testicular ultrasound starting at the age of 10 years, as well as thoraco-abdominal computed tomography completed by pelvic MRI with contrast and CT enterography in selected cases [1,5,7].

In order to establish the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome, at least one of the following **diagnostic criteria** established by WHO (World Health Organization) is required [5,24]:

- at least 3 histopathologically-confirmed Peutz-Jeghers polyps;
- at least one histopathologically-confirmed hamartomatous polyp associated with heredocollateral history of Peutz-Jeghers syndrome or pathognomonic cutaneo-mucosal lesions;
- pathognomonic cutaneo-mucous lesions associated with hereditary Peutz-Jeghers syndrome.

In the case of the presented patient, the second WHO diagnostic criteria was fulfilled, so that the diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome could be established.

The **differential diagnosis** of Peutz-Jeghers syndrome includes familial juvenile polyposis, Cowden syndrome, Bannayan-Riley Ruvalcaba syndrome, and Laugier-Hunziker syndrome [7,25].

The **management** of Peutz-Jeghers syndrome requires clinical-paraclinical reevaluation according to the previously mentioned protocol and interdisciplinary collaboration for the early detection of malignant and/or acute gastrointestinal complications.

Regarding the hygienic-dietary regime and the rules of prophylaxis, it is indicated to avoid products that cause photosensitisation, the use of permanent photoprotection with SPF 50 + photoprotectors against UVA and UVB ultraviolet radiation associated with wide-brimmed hats, glasses with dark lenses and natural, wide clothes, to cover as much of the body surface as possible, even if the transformation of the

raportată ameliorarea manifestărilor clinice, în timp ce în alte cazuri a fost constatată agravarea bolii în timp și multiple complicații oncologice sau chirurgicale gastrointestinale. Prin urmare, s-a recomandat testarea genetică a pacientului, ancheta familială și testarea genetică a rudelor de sânge și recurgerea la sfat genetic în cazul descendenților ce doresc să procreze.

Discuții

Evaluarea paraclinică a pacienților suspecți de sindrom Peutz-Jeghers include un set complet de analize de laborator, testare genetică dacă aceasta este posibilă, examen histopatologic al probelor bioptice prelevate de la pacienți ori de câte ori există indicație, precum și explorări imagistice complexe efectuate periodic, adaptate la simptomatologia și manifestările clinice individuale.

Examenul histopatologic al pieselor de biopsie cutanată prelevate de la pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers evidențiază creșterea melaninei din interiorul celulelor bazale și înmulțirea melanocitelor de la nivelul joncțiunii dermoepidermice [1,4]. La examenul histopatologic al polipilor gastrointestinali se remarcă hiperplazia fibrelor musculare netede și model arborizat de formare a polipilor spre stratul epitelial, cu formare de insule epiteliale în stratul muscular, asociată frecvent cu edem inflamator cronic al laminei proprii și depozite de mucină eozinofilă la nivelul glandelor dilatate chistice [5,21,22,23].

Începând cu vârsta de 18 ani, este recomandată efectuarea anuală a următoarelor analize de laborator: hemoleucogramă, probe hepatice și renale, ionogramă, sideremie, transferină, capacitatea totală de legare a fierului, VSH, proteina C reactivă, markeri tumorali – CEA, CA19-9 și CA125, precum și test de hemoragii oculte [1,5].

Investigațiile imagistice recomandate pacienților cu sindrom Peutz-Jeghers includ endoscopie digestivă superioară și inferioară la interval de 1-3 ani începând cu vârsta de 12 ani, enteroscopie cu capsulă video la pacienți simptomatici fără modificări decelabile endoscopice, ecografie endoscopică și/sau colangiopancreatografie-RMN la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 25-30 de ani,

offspring and has a chronic evolution of variable severity that can change with age, with the improvement of clinical manifestations having been reported in some cases, while in other cases it was found that the disease had aggravated over time and multiple oncological or surgical gastrointestinal complications had developed. Therefore, genetic testing of the patient was recommended, as well as family investigation, genetic testing of blood relatives and genetic counseling for descendants that desired to procreate.

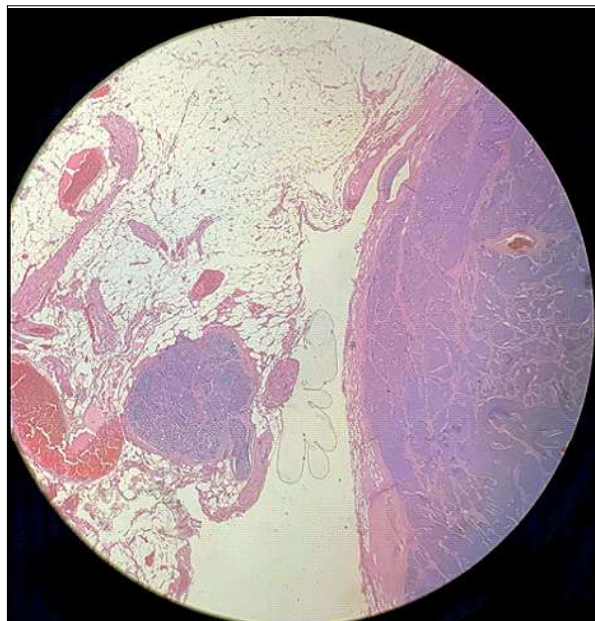
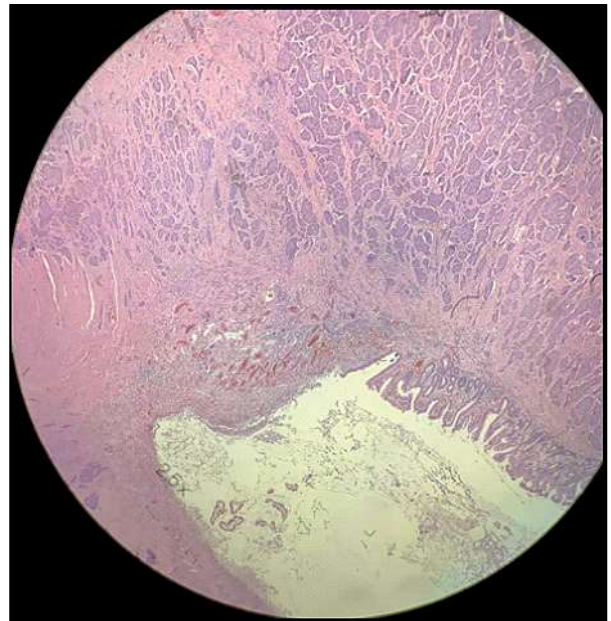
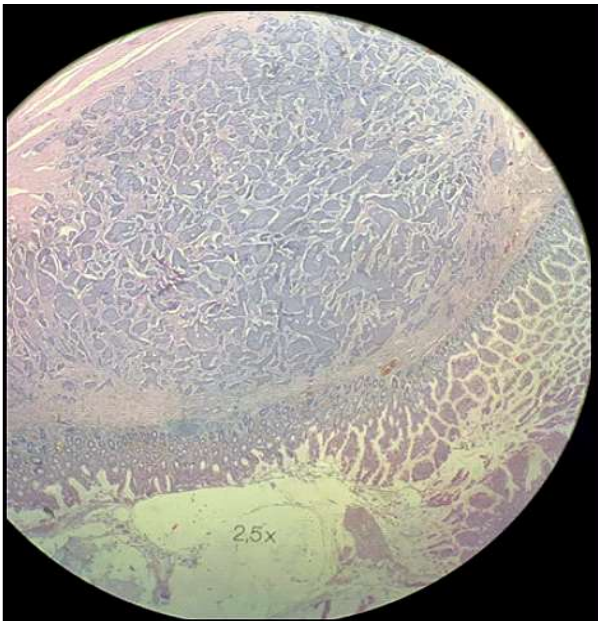
Discussions

The **paraclinical evaluation** of patients suspected of Peutz-Jeghers syndrome includes a complete set of laboratory tests, genetic testing if possible, histopathological examination of biopsy samples taken from patients upon indication, as well as complex imaging studies performed periodically, adapted to individual symptomatology and clinical manifestations.

Histopathological examination of skin biopsy specimens taken from patients with Peutz-Jeghers syndrome reveals increased melanin within the basal cells and proliferation of melanocytes at the dermoepidermal junction [1,4]. The histopathological examination of gastrointestinal polyps shows hyperplasia of smooth muscle fibers and a tree-like pattern of polyp formation towards the epithelial layer, with epithelial islands in the muscle layer, frequently associated with chronic inflammatory edema of the lamina propria and deposits of eosinophilic mucin at the level of dilated cystic glands [5,21,22,23].

Starting from the age of 18, it is recommended to carry out the following laboratory analyses annually: blood count, liver and kidney samples, ionogram, sideremia, transferrin, total iron binding capacity, ESR, C-reactive protein, tumor markers - CEA, CA19-9 and CA125, as well as occult bleeding test [1,5].

Imaging investigations recommended for patients with Peutz-Jeghers syndrome include upper and lower gastrointestinal endoscopy every 1-3 years starting at age 12, video capsule enteroscopy in symptomatic patients without endoscopically detectable changes, endoscopic



Figurile 6, 7 și 8. Aspect histopatologic de polip hamartomatos (hematoxilin-eozină)
Figures 6, 7 and 8. Histopathological aspect of hamartomatous polyp (hematoxylin-eosin)

Totodată, pacientul a fost informat asupra determinismului genetic, evoluției și posibilelor complicații ale sindromului Peutz-Jeghers, mai exact asupra faptului că suferă de o afecțiune transmisibilă la descendenți, cu evoluție cronică, de o severitate variabilă care se poate modifica odată cu înaintarea în vârstă, în unele cazuri fiind

as well as to perform periodic dermatological, gastroenterological and surgical reevaluations.

At the same time, the patient was informed about the genetic determinism, evolution and possible complications of Peutz-Jeghers syndrome, more precisely about the fact that he suffers from a disease that can be passed on to

accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH 45 mm/h).

În urma efectuării anamnezei și a examenului clinic obiectiv, a fost stabilit diagnosticul de prezumție de sindrom Peutz-Jeghers, iar pacientul a fost îndreptat către serviciul de chirurgie generală în vederea investigării clinico-paraclinice și instituirii unui tratament de specialitate.

Colonoscopia până la valvula ileo-cecală a evidențiat polipoză colonică cu aspect suspect de degenerare malignă, astfel încât au fost efectuate examen CT toraco-abdominal și RMN pelvin cu substanță de contrast, prin intermediul cărora nu a fost elucidată etiologia leziunilor decelate colonoscopic, însă au fost excluse alte afecțiuni evolutive organice.

Prin urmare, pacientului i s-a propus o abordare terapeutică chirurgicală la indicația comisiei multidisciplinare formată din medic oncolog, chirurg de chirurgie generală și medic gastroenterolog. Pacientul a beneficiat de rezecție sigmoidiană cu anastomoză colorectală T-T laparoscopică (figura 5) fără incidente și accidente intraoperatorii, cu o evoluție postoperatorie favorabilă și lipsită de complicații.

Examenul histopatologic al materialului biptic a confirmat diagnosticul de polipi hamartomatoși în cadrul sindromului Peutz-Jeghers (figurile 6, 7 și 8).

Pacientul s-a externat în curs de vindecare chirurgicală, cu stare generală bună, echilibrat hemodinamic și cardiorespirator, cu recomandările de a opri fumatul și de a respecta un regim igienodietetic hiposodat, hipolipidic și bogat în fibre, de a consuma minim 2 litri de lichide/zi, de a utiliza fotoprotecție permanentă, de a evita expunerea la radiații UV, intemperii și infecții intercurrente, traumatismele și stresul psihoemoțional, precum și de a efectua reevaluare periodică dermatologică, gastroenterologică și chirurgicală.

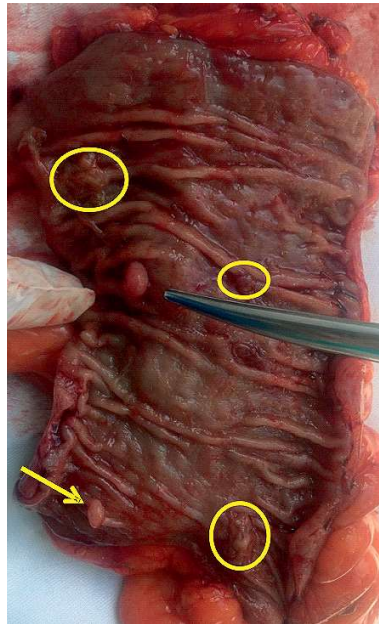


Figura 5. Piesă de sigmoidectomie, secționată – polipoză colonică și hipertrofia unor falduri ale mucoasei colonice la pacient cu sindrom Peutz-Jeghers

Figure 5. Sectioned sigmoidectomy specimen – colonic polyposis and hypertrophy of some folds of the colonic mucosa in a patient with Peutz-Jeghers syndrome

syndrome with leukocytosis (10,650/ μ l) without changes in the leukocyte formula and an accelerated erythrocyte sedimentation rate (ESR 45 mm/h).

Following the anamnesis and the objective clinical examination, the presumptive diagnosis of Peutz-Jeghers syndrome was established, and the patient was referred to the general surgery service for clinical-paraclinical investigation and establishment of a specialized treatment.

Colonoscopy up to the ileocecal valve revealed colonic polyposis with an aspect suspicious of malignant degeneration, so that a thoracoabdominal CT examination and pelvic MRI with contrast substance were performed, through which the etiology of the lesions detected upon colonoscopy was not elucidated, although other pathologic alterations were excluded.

Therefore, the multidisciplinary committee consisting of an oncologist, a general surgeon and a gastroenterologist proposed a surgical therapeutic to the patient. The

patient underwent laparoscopic sigmoid resection with T-T colorectal anastomosis (figure 5) without intra-operative incidents and accidents, and with a favorable postoperative evolution lacking complications.

Histopathological examination of the biopsy material confirmed the diagnosis of hamartomatous polyps in Peutz-Jeghers syndrome (images 6, 7 and 8).

The patient was discharged in surgical recovery, hemodynamically and cardio-respiratory stable, with a good physical condition and with recommendations to stop smoking and to abide by a low-sodium, hypolipidemic and fiber-rich hygiene-dietary regime, to consume at least 2 liters of liquids/day, to use permanent photo-protection, to avoid exposure to UV radiation, adverse climatic conditions and intercurrent infections, trauma and psycho-emotional stress,

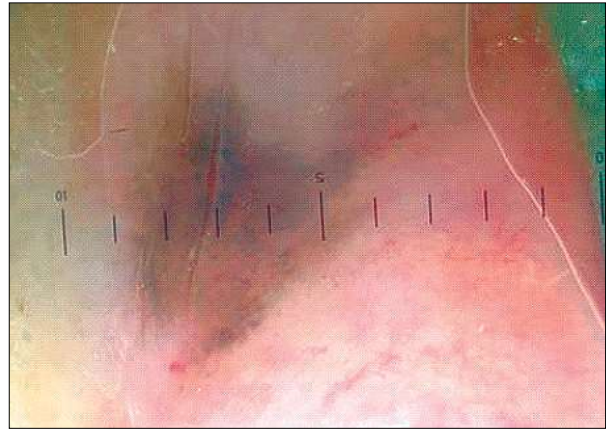


Figura 1, Figura 2 – Sindrom Peutz-Jeghers, aspect macroscopic (1) și dermatoscopic (2) - macule hiperpigmentare labiale
Figures 1 and 2. Peutz-Jeghers syndrome, macroscopic (1) and dermatoscopy (2) appearance - labial hyperpigmented macules



Figura 3, Figura 4 – Sindrom Peutz-Jeghers - macule hiperpigmentare labiale și ale mucoasei bucale
Figures 3 and 4. Peutz-Jeghers syndrome - hyperpigmented macules of the lips and oral mucosa

abdomen suplu, elastic, mobil cu respirația, discret dureros difuz spontan și la palpare (accentuat în fosa iliacă stângă), afirmativ tulburări de tranzit intestinal de tip alternanță diaree-constipație cu predominanța constipației, fără semne de iritație peritoneală. În rest, examenul clinic general a fost în limite normale.

În ceea ce privește analizele de laborator, hemoleucograma completă a evidențiat sindrom biologic inflamator cu leucocitoză ($10.650/\mu\text{l}$) fără modificarea formulei leucocitare și cu

the digestive system revealed a supple median post-laparotomy scar, a supple and elastic abdomen mobile with breathing, discreetly painful both spontaneously and upon palpation (diffusely and accentuated in the left iliac fossa), affirmative irregular bowel habits with diarrhea-constipation alternation with predominance of constipation, and without signs of peritoneal irritation. Otherwise, the general clinical examination was within normal limits.

Regarding laboratory analyses, the complete blood count showed biological inflammatory

mortalitate crescute în cadrul acestei categorii de pacienți pentru care s-a estimat un risc de 81-93% de transformare a polipilor în adenocarcinoame gastrointestinale, cu mențiunea că aproximativ 48% dintre cazurile de degenerare malignă tind să se producă până la vârsta de 57 de ani [1,3,19,20]. Totodată, sindromul Peutz-Jeghers este asociat cu un risc crescut de tumori pancreatice, carcinoame papilare tiroidiene, cancer mamar, tumori genitale (cervicale, uterine, ovariene, testiculare de tip Sertoli asociate cu ginecomastie) și tumori pulmonare [1,2,3,4,5,6,7].

Caz clinic

În lucrarea de față prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 53 de ani, din mediul rural, afirmativ cunoscut cu enterectomie segmentară în jurul vârstei de 30 de ani pentru polipoză intestinală (nu prezintă documente doveditoare), precum și cu hipertensiune arterială esențială (TAs max = 160 mmHg) în tratament cu perindopril/indapamidă 5/1.25 mg 1 cp/zi, care a solicitat consult dermatologic pentru multiple leziuni hiperpigmentare periorale și ale mucoasei bucale afirmativ în evoluție din copilărie.

Pacientul neagă antecedentele heredocolaterale semnificative.

În privința stilului de viață și regimului igienico-dietetic, de reținut că pacientul este fumător (30 PA), consumă cafea și ocazional, alcool și nu lucrează în mediu toxic.

La examenul clinic dermatologic au fost remarcate multiple macule maronii-negriceoase ovalare sau neregulate, bine delimitate, cu dimensiuni între 0.2-1 cm, localizate la nivelul mucoasei bucale și labial, predominant afectând buza inferioară (Figurile 1, 3, 4). La dermatoscopie s-a observat o rețea pigmentară relativ omogenă, cu zone mai palide ce prezintă granulații punctiforme și o regiune mai intens colorată periferică, cu multiple globule pigmentare confluate (Figura 2).

La examenul clinic general s-a constatat torace cifotic, murmur vezicular prezent bilateral, înăspriț, fără raluri, matitate cardiacă crescută de volum, zgomote cardiace ritmice, fără sufluri valvulare, TA = 130/90 mmHg, AV = 68 bpm. Examenul clinic al aparatului digestiv a evidențiat cicatrice post-laparotomie mediană suplă,

increased morbidity and mortality in this category of patients for which there has been estimated an 81-93% risk of polyps transforming into gastrointestinal adenocarcinomas, with the mention that approximately 48% of cases of malignant degeneration tend to occur by age 57 [1,3,19,20]. At the same time, Peutz-Jeghers syndrome is associated with an increased risk of pancreatic tumors, thyroid papillary carcinomas, breast cancer, genital tumors (cervical, uterine, ovarian, testicular Sertoli tumors associated with gynecomastia) and lung tumors [1,2,3,4,5,6,7].

Clinical Case

In the current paper we present the case of a 53-year-old patient of rural provenience, affirmatively known to have undergone segmental enterectomy around the age of 30 for intestinal polyposis (no supporting documents) and that is suffering from essential hypertension (TAs max = 160 mmHg) in treatment with perindopril/indapamide 5/1.25 mg 1 cp/day, who requested a dermatological consultation for multiple hyperpigmented lesions of the perioral area and oral mucosa, affirmatively evolving since childhood.

The patient denies significant heredocolateral history.

Regarding lifestyle and hygienic-dietary regime, it should be noted that the patient is a smoker (30 PY), consumes coffee and alcohol, occasionally, and does not work in a toxic environment.

Upon dermatological clinical examination, there could be observed multiple oval or irregular brownish-black well-defined macules with sizes between 0.2 - 1 cm, located on the oral mucosa and lips, predominantly affecting the lower lip (figure 1,3,4). Dermoscopy revealed a relatively homogeneous pigment network with paler areas showing punctate granulations and a more intensely colored peripheral region with multiple confluent pigment globules (Figure 2).

The general clinical examination showed a kyphotic thorax, a bilaterally present vesicular murmur with a rough tonality and without rales, an increased cardiac dullness, rhythmic heart sounds without valvular murmurs, BP = 130/90 mmHg, AV = 68 bpm. The clinical examination of