

综合病例研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.07.014

厄洛替尼致头皮痤疮样皮疹一例

张芊 张欣 王倩 周夕媛 张丽霞

【摘要】 痤疮样皮疹是一种毛囊皮脂腺的慢性炎症性皮肤病，以丘疹、脓疱、囊肿、结节为主要的皮损表现，多伴有明显的瘙痒。该文报道了1例61岁的女性患者，因肺癌口服厄洛替尼后头皮反复出现红斑、丘疹、糜烂、脓疱合并脱发，皮损处分泌物培养出金黄色葡萄球菌和红色毛癣菌。诊断为头皮痤疮样皮疹、皮肤真菌感染。给予多种药物联合治疗后取得良好的临床效果，治疗过程中未停止口服厄洛替尼。该例提示表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可能引起复发性或难治性的痤疮样皮疹，临床需提高对该不良反应的认识并采取积极的治疗措施，以减少因此而导致的靶向治疗中断甚至停用。

【关键词】 厄洛替尼；痤疮样皮疹；克立硼罗；治疗

Scalp acneiform rash caused by erlotinib: a case report Zhang Qian[△], Zhang Xin, Wang Qian, Zhou Xiyuan, Zhang Lixia.[△] Institute of Dermatology & Venereology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000, China

Corresponding author, Zhang Lixia, E-mail: zlx007895@163.com

【Abstract】 Acneiform rash is a chronic inflammatory skin disease involving hair follicle and sebaceous glands, primarily manifested with papules, pustules, cysts and nodules, accompanied by obvious pruritus. Here, we reported a 61-year-old female lung cancer patient presenting with recurrent erythema, papules, erosion, pustules and alopecia after oral administration of erlotinib. *Staphylococcus aureus* and *Trichophyton rubrum* were cultured in the secretions from the lesions. She was diagnosed with scalp acneiform rash and fungal skin infection. High clinical efficacy was achieved after combined use of multiple drugs. Oral intake of erlotinib was not discontinued throughout the treatment. This case suggests that epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors may cause recurrent or refractory acneiform rash. It is necessary to deepen the understanding of these adverse reactions and take active therapeutic measures to avoid the interruption or even discontinuation of targeted therapy.

【Key words】 Erlotinib; Acneiform rash; Crisaborole; Treatment

痤疮样皮疹通常是由药物引起的一种临床表现类似痤疮的炎症性皮肤病，其中表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKI）是其最常见的诱发药物之一。临床上多数患者症状轻微不影响药物的使用，但也有少数患者表现为严重的难治复发性皮损合并感染，从而导致药物的减量甚至停用。厄洛替尼是被广泛用于晚期非小细胞肺癌靶向治疗的EGFR-TKI，其最常见的皮肤毒性反应表现为红斑、丘疹、脓疱等皮损伴不同程度的瘙痒^[1]。我们报道了1例因口服厄洛替尼靶向治疗肺癌过程中反复出现头皮红斑、丘疹、脓疱、糜烂合并脱发并伴剧烈瘙痒的痤疮样皮疹患者的

诊治过程，希望能为EGFR-TKI类药物引发的皮肤不良反应提供治疗的经验或参考。

病例资料

一、主诉和现病史

患者女，61岁。因头皮反复出现红斑、丘疹、脓疱、糜烂伴瘙痒于2021年5月20日就诊。患者因浸润性肺腺癌术后，于1年余前开始口服靶向药物厄洛替尼（特罗凯）150 mg/d。服药1个月后，头部出现红斑伴瘙痒，后逐渐出现丘疹、脓疱、糜烂、厚积黄色结痂、脱发伴剧烈瘙痒，影

响睡眠。于院外口服西替利嗪、马来酸氯苯那敏、复方甘草酸苷片等药物，外用各种乳膏制剂，包括但不限于他克莫司乳膏、抗菌药物乳膏、含激素乳膏以及中草药制剂（具体用量及使用时间不详），症状反复发作且皮损面积逐渐扩大。患者既往无化工原料及放射性毒物接触史，否认食物和药物过敏史，家族史无特殊。

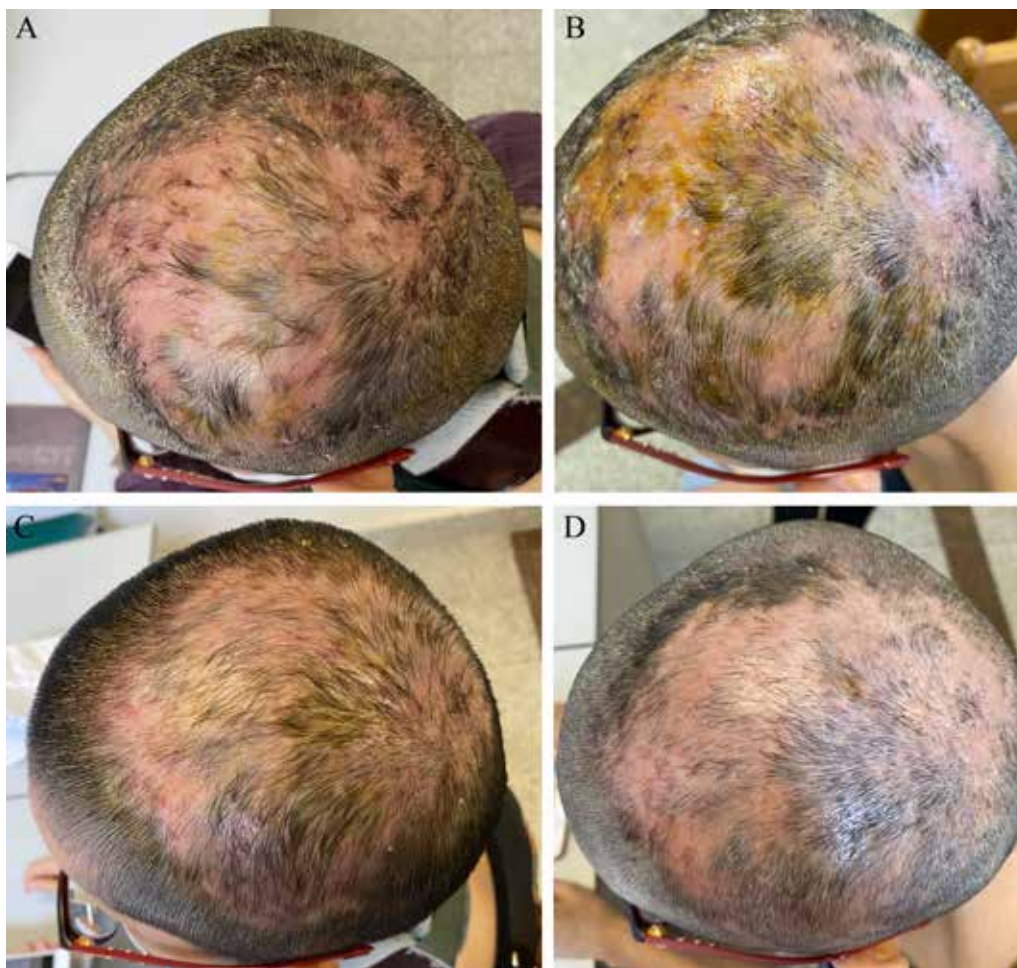
二、体格及实验室检查

生命体征平稳，心、肺、腹部检查未见异常。皮肤科检查：头顶部可见多处毛发脱落，部分呈束状排列，头皮散在形状不规则的红色斑片，边缘可见环状排列、密集分布的针尖大小的红色丘疹，触之有浸润感，大部分丘疹中央可见针尖大小的黄色脓疱，部分皮损伴有渗出、糜烂，上覆

黄色厚痂（图 1A）。血常规、尿常规、肝肾功能、IgE 及嗜酸性粒细胞均未见明显异常，抗结核分枝杆菌 IgG 抗体（-）。皮损处分泌物涂片镜检：真菌菌丝阳性（图 2A）；分泌物培养：金黄色葡萄球菌（图 2B）和红色毛癣菌阳性（图 2C、D）。

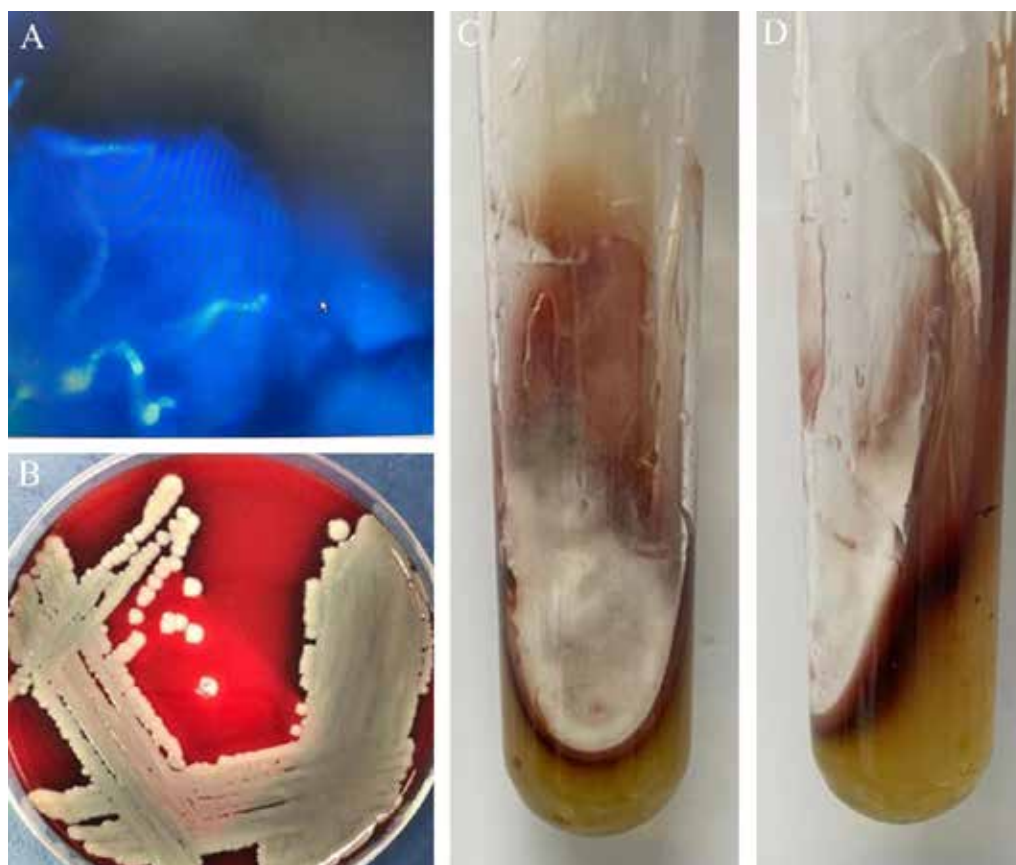
三、诊断及治疗

诊断：头皮痤疮样皮疹伴皮肤真菌感染。首诊时予以口服伊曲康唑胶囊 0.1 g/d（连用 2 周）和枸地氯雷他定片 8.8 mg/d（连用 4 周），并给予 5% 聚维酮碘溶液湿敷皮损后外用盐酸布替萘芬乳膏及夫西地酸乳膏每天各 2 次。3 周后复诊，患者自诉疗效欠佳，瘙痒稍有减轻，原皮损处结痂增厚，仍有新发小脓疱（图 1B）。遂调整用药，继续口服伊曲康唑胶囊 0.1g/d 和枸地氯雷他定片 8.8 mg/d



注：A 为入院时（2021 年 5 月 20 日）炎症性脱发，头皮可见明显红斑、丘疹和脓疱，部分伴有渗出、糜烂和结痂；B 为 2021 年 6 月 15 日皮损，头顶大面积脱发，仍有较多新发皮疹，结痂较前增厚；C 为 2021 年 6 月 29 日皮损较前减轻，新发皮损减少、厚痂基本脱落；D 为治疗 7 周（2021 年 7 月 13 日）后无新发皮损，头皮颜色基本恢复正常，仅见少量陈旧性皮损和色素沉着。

图 1 厄洛替尼致头皮痤疮样皮疹患者头顶图片



注: A 为真菌免疫荧光: 在显微镜下观察真菌菌丝, 菌丝有分裂; B 为分泌物培养见金黄色葡萄球菌生长, 圆形、光滑、整齐的菌落, 周围有透明的溶血环; C、D 为分泌物培养见红色毛癣菌生长, 暗红色背景上有白色菌落分布, 周围可见色素扩散。

图2 厄洛替尼致头皮痤疮样皮疹患者真菌免疫荧光及分泌物培养图片

(连用2周), 另外加用口服阿莫西林克拉维酸钾片 0.375 g/次, 每日3次(连用2周)和外用克立硼罗乳膏每日2次。2周后复诊, 患者自觉瘙痒症状较前明显好转, 原有皮损减轻、新发皮损减少、厚积痂皮基本脱落(图1C), 遂停用所有口服药物, 外用药物同前。2周后患者再次复诊, 头皮颜色基本恢复正常, 无新发皮疹, 毛发未再脱落, 仅遗留少量小痂皮、瘢痕样改变及色素沉着(图1D), 遂改为单独外用克立硼罗乳膏每日2次治疗。1个月后随访患者病情稳定自行改为克立硼罗乳膏每周2次维持治疗。

讨论

EGFR 是参与调节皮肤表皮生长、抑制分化和组织修复等过程的重要细胞因子, 在非小细胞肺癌尤其是肺腺癌患者中存在较高的基因突变率, 因此针对 EGFR 突变的靶向药物在临床应用中疗效

明显, 但其抑制也可引起不同程度的皮肤损伤^[23]。有研究证实, 厄洛替尼可导致皮肤角质层神经酰胺和游离脂肪酸两种主要细胞间脂质成分活性降低, 而与皮肤干燥密切相关的硫酸胆固醇水平却明显升高^[4]。因此多数患者在口服厄洛替尼治疗期间出现不同程度的皮肤不良反应, 其中以皮肤干燥、丘疹、脓疱最为常见, 且皮疹的复发频率及严重程度与剂量存在相关性^[5]。另外, 角质细胞内 EGFR 的抑制可诱导紫外线照射下的细胞凋亡, 因此面部和胸部等暴露部位的皮损更多发^[6]。本例患者结合用药病史及辅助检查, 排除了药物所致的过敏性皮炎, 诊断为头皮痤疮样皮疹伴皮肤真菌感染。综合评估患者肺癌基础病情, 治疗过程中未停用厄洛替尼, 同时患者瘙痒症状剧烈, 且合并真菌及细菌感染, 增加了治疗难度, 使得初期治疗收效甚微且总治疗周期延长。Dervout 等^[7]报道了1例因肺腺癌接受厄洛替尼治疗8个月后发现毛囊炎性脱发的患者, 其皮损表现与本例相似,

伴有部分渗出或结痂且合并大面积脱发，皮肤病理活组织检查提示急性化脓性、破坏性毛囊炎性病变，停用厄洛替尼，予以口服多西环素、阿莫西林联合外用糖皮质激素治疗后症状快速缓解，但重新用药后皮损仍反复发作。

目前国内关于厄洛替尼引起相关皮炎的报道较少，尚无统一的治疗方案，预防性给药的利弊也尚缺乏更具说服力的证据。但根据现有的临床经验，多数药物疗效欠佳，厄洛替尼减量甚至停用可能是最有效的治疗。本例患者初诊后给予口服多种抗过敏、抗感染药物以及外用多类乳膏均未见明显好转，故尝试联合使用新药克立硼罗软膏辅助治疗。克立硼罗软膏为磷酸二酯酶-4抑制剂，最初是被批准用于轻至中度特应性皮炎的治疗，近年来其在脂溢性皮炎、银屑病、白癜风等多种皮肤疾病的应用中也表现出令人满意的有效性和安全性^[8]。因此基于克立硼罗在顽固性、炎症性皮肤病中的治疗潜力，我们首次将其用于厄洛替尼所致皮疹的治疗并取得了良好的临床效果，这为EGFR-TKI类抗肿瘤药物所致的皮肤不良反应提供了新的治疗选择参考。其潜在的作用机制可能是其为含硼小分子，能够有效穿透表皮和真皮增加细胞内环磷酸腺苷的水平，进而导致相应炎症细胞因子（如IL-4、IL-23、IL-31、IFN- γ 、TNF- α 等）水平的下降，抑制炎症反应^[9]。但是，迄今为止在文献中没有类似的病例报道，因此需要该药更广泛的临床应用进一步评估其有效性和安全性。本病例的不足之处在于患者不配合未作皮肤病理检查。

厄洛替尼所致皮肤毒性反应通常是难以避免的，尽管多数患者的皮损程度并不严重，在停药后短期内也可见明显好转，但不可否认其是导致患者低依从性的重要因素之一。然而也有研究提出，厄洛替尼相关的皮炎可能是治疗起反应的一种预测性生理表现^[10]。因此临床用药前充分告知患

者可能的不良反应以及皮肤科医生积极干预皮损的发生发展将有利于厄洛替尼在相关疾病应用中预期治疗效果的实现。

参 考 文 献

- [1] Svedberg A, Vikingsson S, Vikström A, et al. Erlotinib treatment induces cytochrome P450 3A activity in non-small cell lung cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85 (8): 1704-1709.
- [2] Landi L, Cappuzzo F. Experience with erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*, 2015, 9 (4): 146-163.
- [3] 江冠铭, 谭钦全, 刘淳, 等. 人參皂苷 Rg3 联合奥希替尼治疗一代 EGFR-TKI 耐药型晚期非小细胞肺癌的疗效及安全性. *新医学*, 2019, 50 (7): 505-509.
- [4] Uchino T, Fujino H, Kamiya D, et al. Association of dry skin with intercellular lipid composition of stratum corneum after erlotinib administration. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 86 (2): 233-243.
- [5] Chanprapaph K, Pongcharoen P, Vachiramon V. Cutaneous adverse events of epidermal growth factor receptor inhibitors: a retrospective review of 99 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015, 81 (5): 547.
- [6] Tsimboukis S, Merikas I, Karapanagiotou E M, et al. Erlotinib-induced skin rash in patients with non-small-cell lung cancer: pathogenesis, clinical significance, and management. *Clin Lung Cancer*, 2009, 10 (2): 106-111.
- [7] Dervout C, Chiappa A M, Fleuret C, et al. Alopecie cicatricielle à type de folliculite décalvante induite par l'ertotinib. *Ann De Dermatol De Vénérologie*, 2020, 147 (12): 848-852.
- [8] Makins C, Sanghera R, Grewal P S. Off-label therapeutic potential of crisaborole. *J Cutan Med Surg*, 2020, 24 (3): 292-296.
- [9] Zebda R, Paller A S. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78 (3): S43-S52.
- [10] Kainis I, Syrigos N, Kopitopoulou A, et al. Erlotinib-associated rash in advanced non-small cell lung cancer: relation to clinicopathological characteristics, treatment response, and survival. *Oncol Res*, 2018, 26 (1): 59-69.

(收稿日期: 2022-12-18)

(本文编辑: 杨江瑜)