

Vitílico (leucodermia) inducido por ribociclib: reporte de un caso

Ribociclib-induced vitiligo (leucoderma): a case report

Daney Andrea Medina Vergara,¹ Blanca Elena Verazaluce Rodríguez,² Alicia Gutiérrez Mata³ y Perla Aleydi Mundo Nava⁴

¹ Médico residente de segundo año, Servicio de Medicina Interna, UMAE Hospital de Especialidades No.1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Guanajuato

² Médico adscrito al Servicio de Dermatología, UMAE Hospital de Especialidades No.1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Guanajuato

³ Médico adscrito al Servicio Oncología, UMAE Hospital de Especialidades No.1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS, León, Guanajuato

⁴ Médico adscrito al Servicio de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 51, IMSS, León, Guanajuato

RESUMEN

Los inhibidores de CDK4/6 representan una terapia dirigida relativamente reciente, con cada vez más uso en estadios avanzados y tempranos del cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo. Aunque su perfil de seguridad se conoce bien, los efectos adversos dermatológicos son poco frecuentes y escasamente documentados. Presentamos el caso de una paciente con cáncer de mama luminal B, tratada con ribociclib, letrozol y goserelina, quien desarrolló lesiones hipopigmentadas con características clínicas de vitílico, un efecto adverso poco descrito con esta clase de fármacos.

PALABRAS CLAVE: ribociclib, inhibidores CDK4/6, cáncer de mama luminal b, vitílico inducido, toxicidad dermatológica.

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2 negativo (HR+/HER2-) representa el subtipo más común de esta neoplasia, con una prevalencia cercana a 70-75% de los casos.¹ En la última década, los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6), como el ribociclib, se han sumado como parte del tratamiento estándar para el cáncer de mama HR+/HER2- en combinación con hormonoterapia, debido a su capacidad de bloquear la evolución del ciclo celular en la fase G1 mediante inhibición de la proteína Rb.^{2,3} Recientemente se ha utilizado como tratamiento en estadios tempranos tras la aprobación adyuvante respaldada por el estudio NATALEE.⁴

Aunque el perfil de seguridad del ribociclib es favorable, los eventos dermatológicos adversos se han reportado muy poco, y el vitílico inducido es un hallazgo inusual.

ABSTRACT

The CDK4/6 inhibitors represent a recent class of targeted therapy, with expanding indications in both advanced and early-stage hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer. While their safety profile is well established, dermatologic adverse events remain rare and underreported. We present the case of a patient with luminal B breast cancer treated with ribociclib, letrozole, and goserelin, who developed hypopigmented skin lesions with clinical features consistent with vitiligo, a cutaneous adverse effect infrequently described in association with this drug class.

KEYWORDS: ribociclib, CDK4/6 inhibitors, luminal b breast cancer, drug-induced vitiligo, dermatologic toxicity.

En este artículo se expone el caso de una paciente con cáncer de mama luminal B que desarrolló lesiones hipopigmentadas tipo vitílico tras iniciar tratamiento con ribociclib, lo cual contribuye a la literatura emergente sobre toxicidades dermatológicas inmunomediatas relacionadas con esta clase terapéutica. Se presenta un reporte de caso que documenta la evolución clínica de una paciente con diagnóstico de cáncer de mama HR+/HER2-, tratada con ribociclib y letrozol, quien desarrolló lesiones cutáneas hipopigmentadas durante el seguimiento médico.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 48 años, pensionada, con antecedente laboral como encargada en una tienda de pinturas. Dijo no padecer alergias. Tuvo COVID-19 hace tres años. Sus antecedentes personales patológicos son: diabe-

CORRESPONDENCIA

Dra. Blanca Elena Verazaluce Rodríguez ■ blanca_verazaluce@hotmail.com

Hospital de Especialidades No. 1, Centro Médico Nacional Bajío, IMSS; Blvd. Adolfo López Mateos s/n, Los Paraíso. C.P. 37328, León Guanajuato

tes mellitus tipo 2 diagnosticada recientemente, en tratamiento con metformina 850 mg cada 24 horas desde hace dos meses. En junio de 2023 se le diagnosticó cáncer en la mama izquierda, estadio clínico IIIA (pT3, pN2, M0), subtipo luminal B (RE-30%, RP 20%, HER2 0+), carcinoma mixto invasor (lobulillar 60%, ductal 40%), grado histológico 3. El 14 de junio de 2023 se le realizó mastectomía radical modificada izquierda con disección axilar. Posteriormente recibió tratamiento adyuvante con cuatro ciclos con epirubicina/ciclofosfamida y cuatro ciclos con docetaxel, concluyó quimioterapia el 5 de enero de 2024. Completó radioterapia adyuvante con 40.5 Gy en 19 fracciones, que finalizó el 26 de febrero de 2024.

Se inició hormonoterapia en marzo de 2024 con ribociclib (200 mg, dos tabletas cada 24 horas durante 21 días cada 28 días), letrozol (2.5 mg diarios) y goserelina (10.8 mg sc cada tres meses). En mayo de 2025 se le refirió al área de dermatología debido a que aparecieron le-

siones hipopigmentadas de mes y medio de evolución. En la exploración se identificaron manchas acrómicas e hipocrómicas de límites bien definidos en el cuello, el escote, los brazos y los antebrazos (**figuras 1-5**). La paciente negó antecedentes de lesiones cutáneas previas.

El diagnóstico clínico fue lesiones tipo vitílico inducidas por medicamento. Se indicó tratamiento con deflazacort 6 mg diarios durante dos meses, seguido de medio comprimido por un mes y pimecrolimus en crema, aplicación nocturna durante tres a seis meses. La paciente continúa en seguimiento multidisciplinario, sin suspensión del tratamiento oncológico. No se realizó examen con lámpara de Wood por falta del equipo en la unidad médica.

Discusión

El vitílico es una enfermedad pigmentaria adquirida de carácter autoinmunitario que se caracteriza por la apari-



Figuras 1 y 2. Lesiones acrómicas e hipopigmentadas bien delimitadas en el cuello, la región supraclavicular y en la parte superior del tórax, con extensión hacia ambos hombros. También se observa despigmentación en el mentón y en la línea mandibular. Cambios cutáneos desarrollados tras cinco semanas de tratamiento con ribociclib.

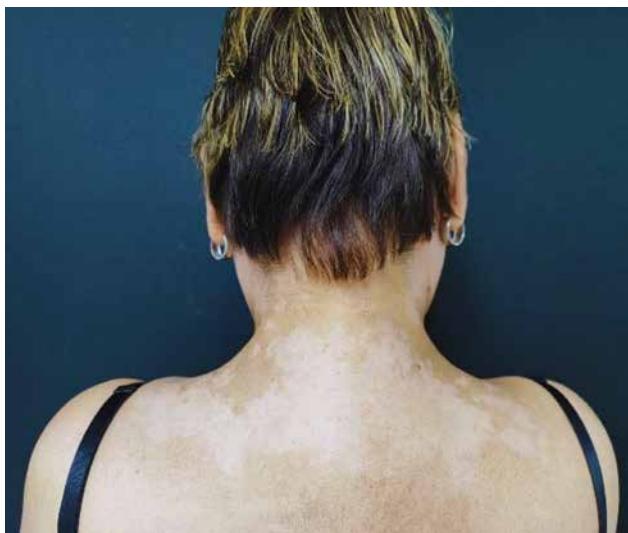


Figura 3. Máculas hipopigmentadas con distribución bilateral en la región posterior del cuello, los hombros y el tercio proximal de la espalda.



Figura 4. En el antebrazo izquierdo se observan lesiones de límites definidos, sin inflamación ni descamación.

ción de manchas hipocrómicas y acrómicas asintomáticas, secundarias a la destrucción selectiva parcial o completa de melanocitos que afecta la piel y las mucosas. Se puede asociar con otras enfermedades autoinmunes y su curso habitualmente es crónico e impredecible. La localización de aparición de las lesiones suele ser en áreas expuestas al sol, zonas de presión o fricción, como los codos, las rodillas, el dorso de las manos, la cara y la región genital.⁵ La despigmentación similar al vitíligo es un evento cutáneo adverso posterior al tratamiento con inmunoterapia, el cual es menos progresivo, asimétrico y de tamaño limitado, con una distribución atípica variable, a diferencia del



Figura 5. Lesiones hipopigmentadas múltiples en el deltoides y en el brazo izquierdo, de límites bien definidos y sin alteración de la textura cutánea.

vitílico clásico, y que se limita a un área expuesta a la luz, con varias manchas y asimetría.

El uso de inhibidores de CDK4/6, como el ribociclib, se ha consolidado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HR+/HER2- avanzado y, más recientemente, como tratamiento adyuvante. A pesar de su perfil de seguridad favorable, se han comenzado a documentar efectos adversos, entre ellos los efectos dermatológicos como las lesiones tipo vitíligo. El ribociclib, en combinación con letrozol o anastrozol, ha demostrado que mejora la supervivencia libre de enfermedad invasiva en pacientes con cáncer de mama en estadios II y III, HR+/HER2-, sin señales nuevas de toxicidad.⁶⁻⁸ El caso que presentamos coincide con lo descrito en la literatura reciente, donde se han reportado múltiples casos de manchas acrómicas o hipocrómicas, de distribución simétrica y sin síntomas acompañantes, en pacientes bajo tratamiento con ribociclib.^{9,10}

La aparición de estas lesiones sugiere un posible mecanismo inmunomediado, o bien, una toxicidad directa sobre los melanocitos por detención del ciclo celular y apoptosis prematura inducida por el fármaco.¹⁰ Reciente-

mente se reportó un caso similar en una paciente tratada con ribociclib y letrozol, con lesiones bien delimitadas en el rostro y el cuello confirmadas con lámpara de Wood.⁹

Estudios adicionales, como el realizado por Pasqualoni y colaboradores,¹² refuerzan esta asociación al describir una presentación clínica similar en otra paciente con cáncer de mama también tratada con ribociclib, e incluso se han reportado en pacientes con cánceres no melanocíticos.¹¹⁻¹³ Asimismo, se ha descrito la aparición de vitílico en pacientes tratados con inmunoterapia basada en inhibidores de PD-1/PD-L1, como nivolumab y pembrolizumab, en diferentes tipos de cáncer. Estudios recientes han documentado que estas lesiones pueden estar asociadas con una mejor respuesta clínica y mayor supervivencia en melanoma, lo que refuerza la hipótesis de un fenómeno inmunológico común pero en diferentes terapéuticas, que se reportaron en el estudio de Rao y colaboradores,¹³ en el que se desarrollan tres casos con lesiones similares a vitílico en pacientes con diagnóstico de neoplasias malignas no melanoma.^{13,14} Estos hallazgos en conjunto subrayan la importancia de considerar a las lesiones semejantes a vitílico como un marcador clínico emergente en pacientes bajo terapias inmunomoduladoras o dirigidas, como los inhibidores de CDK4/6.

En su revisión destacan que hasta ahora se habían documentado únicamente 18 casos previos de lesiones vitílico-like inducidas por inhibidores de CDK4/6, lo cual subraya la rareza de este efecto adverso y la importancia de reportar nuevos casos que contribuyan al conocimiento clínico disponible.¹³ En una serie retrospectiva de 91 pacientes tratados con ribociclib, Borroni y colaboradores¹⁴ reportaron que 14.3% de éstos desarrolló eventos cutáneos adversos, y que el prurito y las dermatitis eccematosas fueron los más frecuentes. Aunque en dicha cohorte no se documentaron casos específicos de vitílico, los autores destacan que las toxicidades dermatológicas inducidas por ribociclib pueden abarcar un espectro amplio, lo que refuerza la relevancia de describir manifestaciones poco comunes como el vitílico-like observado en nuestro caso. Asimismo, encontraron que los pacientes con eventos cutáneos tuvieron una supervivencia libre de evolución significativamente mayor, lo que sugiere un posible valor pronóstico de estas reacciones cutáneas.¹⁴ Por otra parte, Sharaf y colaboradores¹⁵ reportaron un caso de lesiones tipo vitílico en una paciente con cáncer de mama HR+/HER2- tratada con ribociclib y letrozol, similar a nuestro caso.

Se descartó la posibilidad de que el efecto adverso fuera ocasionado por algún otro medicamento indicado a la paciente. En este caso, la paciente ya tomaba metformina y no había tenido ningún cambio en la piel, y no hay re-

portes que relacionen este medicamento con la aparición de vitílico. Posteriormente se inició tratamiento oncológico en el mes de marzo con ribociclib, letrozol y goserelina. Aunque los tres forman parte de su esquema, en la literatura sólo el ribociclib se ha asociado con casos de vitílico inducido por medicamentos. Ni el letrozol ni la goserelina han mostrado este tipo de efectos adversos, por lo que se refuerza que el ribociclib sea el causante de las lesiones.

En esta paciente el diagnóstico fue clínico, basado en la exploración dermatológica y el contexto terapéutico. No se identificaron factores previos asociados a vitílico. El manejo consistió en inmunomodulador tópico y corticosteroides sistémicos en dosis baja, con el objetivo de limitar el avance de las lesiones. En la literatura se han documentado respuestas parciales con este enfoque, aunque el tratamiento puede ser prolongado y debe evitarse el uso de inmunosupresores sistémicos en pacientes oncológicos.

Es importante señalar que en nuestro caso no se suspendió la terapia oncológica dado que las lesiones no implicaban riesgo vital, no eran sintomáticas y no comprometían la adherencia al tratamiento.

Conclusiones

Este caso clínico aporta evidencia adicional sobre una posible reacción adversa poco frecuente asociada con el uso de ribociclib. Las lesiones por vitílico-like inducidas por CDK4/6 se deben considerar dentro del espectro de toxicidades dermatológicas. Su reconocimiento oportuno permite evitar la suspensión innecesaria del tratamiento oncológico y brindar un manejo dermatológico adecuado. Se requieren más estudios para comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados y establecer guías terapéuticas específicas para estos pacientes. Se dio aviso al área de farmacovigilancia de nuestra unidad para documentar reacciones adversas del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Estadísticas a propósito del Día Internacional de la Lucha Contra el Cáncer de Mama (19 de octubre). Comunicado de prensa núm. 599/24, 16 de octubre de 2024. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_LuchaC_Mama24.pdf.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA *et al.*, Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer, *New England Journal of Medicine* 2020; 382(6):514-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911149>.
- Fasching PA, Decker T, Hartkopf A, Nusch A, Heinrich BJ, Kurbaucher C, *et al.*, Efficacy, safety, and prognosis prediction in patients treated with ribociclib in combination with letrozole: final results of phase 3b RIBECCA study in hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative, locally

- advanced or metastatic breast cancer, *European Journal of Cancer* 2024; 198(113480):113480. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2023.113480>.
4. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D et al., Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer, *N Engl J Med* 2024; 390(12):1080-91. DOI: 10.1056/NEJMoa2305488.
 5. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 8^a ed. México, McGraw-Hill, 2024, pp. 122-128.
 6. Sollena P, Nikolaou V, Soupos N, Kotteas E, Voudouri D, Stratigos AJ et al., Vitiligo-like lesions in patients with advanced breast cancer treated with cycline-dependent kinases 4 and 6 inhibitors, *Breast Cancer Res Treat* 2021; 185(1):247-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-05914-w>.
 7. Guan X, Li M, Ji X, Wang Y y Tian L, Confirming the efficacy and safety of CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+ advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis, *Front Pharmacol* 2024; 15:1369420. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1369420>.
 8. FDA approves ribociclib with an aromatase inhibitor and ribociclib and letrozole co-pack for early high-risk breast cancer, U.S. Food and Drug Administration, 17 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ribociclib-aromatase-inhibitor-and-ribociclib-and-letrazole-co-pack-early-high-risk-0>.
 9. Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA et al., Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer. Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany, *Breast* 2020; 54:88-95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.011>.
 10. Silvestre Torner N, Aguilar Martínez A, Echarri González MJ, Tabbara Carrascosa S, Román Sáinz J y Gruber Velasco F, Ribociclib-induced vitiligo: a case report, *Dermatol Pract Concept* 2022; e20220045. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.1202a45>.
 11. Coelho JQ, Romão R, Sousa MJ, Azevedo SX, Fidalgo P y Araújo A, Vitiligo-like lesions as a predictor of response to immunotherapy in non-small cell lung cancer: comprehensive review and case series from a university center, *Curr Oncol* 2024; 31(2):1113-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/curoncol31020083>.
 12. Pasqualoni M, Orlandi A, Palazzo A, Garufi G, Cannizzaro MC, Pontolillo L et al., Case report: vitiligo-like toxicity due to ribociclib during first-line treatment of metastatic breast cancer: two cases of premature interruption of therapy and exceptional response, *Front Oncol* 2023; 13:1067264. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1067264>.
 13. Rao H, Guo Z, Wen X, Zeng X, Wu L y Huang L, Case report: immune checkpoint inhibitor-related vitiligo-like depigmentation in non-melanoma advanced cancer: a report of three cases and a pooled analysis of individual patient data, *Front Oncol* 2022; 12:1099108. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.1099108>.
 14. Borroni RG, Bartolini M, Gaudio M, Jacobs F, Benvenuti C, Gerosa R et al., Ribociclib-induced cutaneous adverse events in metastatic HR+/HER2- breast cancer: incidence, multidisciplinary management, and prognostic implication, *Oncologist* 2024; 29(6):484-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyae004>.
 15. Sharaf B, Al-Masri R, Abdel-Razeq N, Salama O, Hamad I, Abu-nasser M et al., Vitiligo-like lesions in a patient with metastatic breast cancer treated with cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor: a case report and literature review, *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15:5-10. DOI: 10.2147/CCID.S344867.