

Erupción acneiforme secundaria a cetuximab

Enrique Herrera-Acosta, Gemma Martín-Ezquerro, Maribel Iglesias y Pablo Umbert

Departamento de Dermatología. Hospital Universitario Sagrat Cor. Barcelona. España.

Resumen.—El C225 (cetuximab) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) que se utiliza para el tratamiento de tumores malignos sólidos en estadios avanzados. Ejerce su actividad antitumoral por un efecto inhibitorio sobre la proliferación celular, la angiogénesis y la formación de metástasis, así como promoviendo la apoptosis celular. Se presenta el caso de un paciente varón de 64 años de edad afectado de neoplasia de colon con metástasis hepáticas, por lo que se indicó tratamiento con cetuximab. Acudió a nuestro departamento por presentar una erupción cutánea con pápulas y pústulas localizadas en cara, cuello, zona preesternal y parte superior de la espalda, en ausencia de quistes y comedones. La biopsia fue compatible con erupción acneiforme. Se trató con minociclina, 100 mg/día durante 2 semanas, con respuesta favorable del cuadro clínico. Al recibir nuevas dosis del fármaco volvió a presentar nuevas erupciones, pero de menor intensidad. Dada la elevada frecuencia de aparición de este efecto adverso se recomienda la inclusión del cetuximab en la lista de fármacos causantes de erupciones acneiformes.

Palabras clave: cetuximab, erupción acneiforme, receptor del factor de crecimiento epidérmico.

ACNEIFORM ERUPTION SECONDARY TO CETUXIMAB

Abstract.—C225 (cetuximab) is a monoclonal antibody that targets the epidermal growth factor receptor (EGF-R). It is used for the treatment of solid malignant tumors in advanced stages. It works against tumors by inhibiting cell proliferation, angiogenesis and the formation of metastases, as well as by promoting cell apoptosis. We present the case of a 64-year-old male patient affected with a colon neoplasm with hepatic metastases, for which treatment with cetuximab was indicated. He came to our department because of a skin eruption with papules and pustules located on the face, neck, presternal area and upper back, but with no cysts or comedones. The biopsy was compatible with an acneiform eruption. The patient was treated with minocycline, 100 mg/day for 2 weeks, with the clinical symptoms responding favorably. When he was given further doses of cetuximab, he once again presented with new eruptions, but of lesser intensity. Because of the high frequency with which this adverse effect appears, it is recommended that cetuximab be included on the list of drugs causing acneiform eruptions.

Key words: cetuximab, acneiform eruption, epidermal growth factor receptor.

INTRODUCCIÓN

El C225 (cetuximab) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico¹ (EGF-R) que se utiliza para el tratamiento de tumores malignos sólidos en estadios avanzados (colon y recto y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ovario, próstata, páncreas). Ejerce su actividad antitumoral mediante un efecto inhibitorio sobre la proliferación celular, la angiogénesis y la formación de metástasis, así como promoviendo la apoptosis celular². Se administra mediante inyecciones por vía intravenosa. Los efectos adversos cutáneos son comunes en estos pacientes, pero se desconoce aún el mecanismo exacto por el cual se producen.

Correspondencia:
Enrique Herrera-Acosta. Departamento de Dermatología.
Hospital Sagrat Cor. París, 83-87, 5.º piso.
08029 Barcelona. España.
ireuauum@retemail.es

Recibido el 11 de noviembre de 2004.
Aceptado el 23 de febrero de 2005.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 64 años de edad, sin antecedentes personales de interés, había sido diagnosticado un año antes de neoplasia de colon con metástasis hepáticas, por la que precisó resección lobular hepática en marzo de 2004. Posteriormente, en julio de 2004 se indicó el tratamiento con cetuximab. El paciente acudió a nuestro servicio tras haber recibido la segunda sesión del tratamiento con cetuximab por presentar lesiones cutáneas. A la exploración física se objetivaron pápulas y pústulas localizadas en cara, cuello, zona preesternal y parte superior de la espalda, en ausencia de quistes y comedones (fig. 1). Se practicaron cultivos micológico y bacteriano de las lesiones que resultaron negativos. Una biopsia en el estudio histopatológico de una lesión cutánea se objetivó un infiltrado denso neutrofilico y linfocitario que rodeaba a los folículos pilosos. La tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS) fue negativa. En el análisis sanguíneo el paciente presentaba una ligera anemia de trastornos crónicos, plaquetopenia, elevación discreta de la transaminasa glutámicooxalacética (GOT) y antígeno carcinoembrionario elevado, compatible con su neoplasia de base.

Se trató al paciente con minociclina, 100 mg/día durante 2 semanas, pasadas las cuales el paciente experimentó una respuesta favorable. El paciente continuó el tratamiento con cetuximab, presentando recidivas del cuadro cutáneo con menor intensidad que en el primer brote, que se trataron con retinoides tópicos una vez al día.

COMENTARIO

Además del cetuximab existen otros fármacos que inhiben el EGF-R (gefitinib) que actúan en la porción citoplasmática del receptor con actividad tirosina cinasa, como el ZD1839 (gefitinib)³. Entre los efectos adversos más frecuentes por el uso de estos inhibidores del EGF-R se incluyen erupciones acneiformes⁴, descamación, dermatitis seborreica, paroniquia⁵, neumonía intersticial aguda, astenia, síntomas gastrointestinales y lesiones tipo eritema necrolítico migratorio⁶.

En la piel humana el EGF-R se expresa en los queratinocitos basales epidérmicos, en las células de la vaina radicular externa del pelo y en las células sebáceas. Su activación estimula la proliferación celular y reduce la susceptibilidad a la apoptosis. En la epidermis reduce la capacidad de diferenciación terminal de los queratinocitos basales pero promueve la capacidad de diferenciación de los queratinocitos suprabasales. A su vez se ha atribuido al EGF-R un papel importante en la regulación del ciclo del pelo⁷. Estos efectos sugieren que el EGF-R podría ser útil para el tratamiento y prevención de la psoriasis, los trastornos de la queratinización y los tumores epiteliales⁸. En concreto, cetuximab se utiliza en monoterapia o asociado a radioterapia u otros agentes citotóxicos para el tratamiento de tumores. Bloqueando el EGF-R inhibe la proliferación y la migración de los queratinocitos e induce apoptosis⁹.

La aparición de erupciones acneiformes es el efecto secundario cutáneo más frecuente del tratamiento por cetuximab, que puede presentarse en hasta un 80 % de los pacientes tratados¹⁰. Esta erupción generalmente es más marcada en la cara, zona preesternal y espalda. Se presenta como pápulas y pústulas que típicamente no se asocian a comedones. La aparición es rápida, generalmente entre 1 y 6 semanas tras instaurar el tratamiento, y la gravedad del brote va en relación con la intensidad del tratamiento¹¹. La ausencia de crecimiento en los cultivos bacterianos y micológicos junto con la histología permite descartar todas las causas infecciosas. Se han observado tapones de queratina y microorganismos en infundibulos dilatados asociados a gefitinib. Estos cambios son probablemente secundarios a una diferenciación aberrante de los queratinocitos suprabasales, causada por la inhibición de EGF-R, cuyo resultado es la erupción acneiforme¹².



Fig. 1.—Erupción acneiforme constituida por pápulas inflamatorias y pustulosas en región facial.

Se ha observado que la respuesta tumoral al cetuximab en pacientes que presentaron erupciones acneiformes durante el tratamiento fue superior a la de aquellos que no la tuvieron; de este modo, la erupción sería una indicación de que el fármaco está ejerciendo su actividad antitumoral¹³. En pacientes con tumores colorrectales con metástasis hepáticas se observó que la supervivencia media de pacientes con reacciones cutáneas era de 8,1 meses y de 2,5 meses en los pacientes que no las presentaron¹⁴. La erupción acneiforme por cetuximab y gefitinib es el resultado de la inhibición de la señal de transducción del EGF-R en el epitelio epidérmico y folicular. Se ha observado que el bloqueo de este receptor se produce en todos los pacientes tratados con gefitinib, lo que indica que la administración oral de gefitinib alcanza el EGF-R y consigue inhibir su activación en las células de la piel⁸.

La erupción responde al tratamiento con minociclina a las dosis habituales para el acné vulgar (100 mg/día). También se han descrito respuestas a la aplicación de retinoides tópicos. La curación se produce en curso de 2 semanas, siendo posible la aparición de nuevos brotes al reintroducir el tratamiento con cetuximab, pero generalmente con una intensidad más baja.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Margarita Centelles del servicio de Ontología del Hospital Universitario del Sagrat Cor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendlsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists IN the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2787-99.

2. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Éruptions acneiformes indultes par le Cetuximab. *Ann Dermatol Venerol*. 2003;130:443-6.
3. Isarría JM, et al. Reacción cutánea secundaria a tratamiento con Iressa (ZD 1839). *Actas Dermosifiliogr*. 2004; 95:459-61.
4. Busam KJ, Capodiec P, Motzer R, et al. Cutaneous sideeffects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
5. Nakajo J, Nakamura M. Paronychia induced by gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *J Dermatol*. 2003;30:261-2.
6. Trojan A, Jacky E, Follath F, Dummer R. Necrolytic migratory erythema (glucagonoma)- like skin lesions induced by EGF- receptor inhibition. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133:22.
7. Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, et al. Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle in normal hair development. *Am J Pathol*. 1997;150:1959-75.
8. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, et al. Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of receptor inhibition. *J Clin Oncol*. 2002;20:110-24.
9. Kari C, Chan TO, Rocha de Quadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res*. 2003;63:1-5.
10. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol*. 2004;22:1201-8.
11. Needle MN. Safety experience with IMC- C255, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol*. 2002; 29:55-60.
12. Fernández-Galar M, España A, López-Picazo JM. Acneiform lesions secondary to ZD1839, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29:138-40.
13. Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab. *Lancet Oncol*. 2004;5:647.
14. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:337-45.