

Toxicidad cutánea severa por cetuximab tratada con isotretinoína: a propósito de un caso

Severe Cutaneous Toxicity Due to Cetuximab Treated with Isotretinoin: A Case Report

Patricia Chang,¹ Zonia Quijada Ucelo,² Rixci Ramírez³ y Gylari Calderón Pacheco⁴

¹ Departamento de Dermatología, Hospital General de Enfermedades IGSS

² Residente de la División de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, México

³ Jefe del Departamento de Oncología Médica, Hospital General de Enfermedades IGSS

⁴ Dermatopatóloga, Hospital General de Enfermedades IGSS

RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente de 66 años de edad, quien recibió tratamiento con cetuximab por recurrencia de cáncer en la cabeza y el cuello, de primario desconocido; debido a la severidad de la reacción cutánea secundaria al tratamiento, se cambió a isotretinoína 40 mg diarios durante un mes, con buenos resultados terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: cetuximab, lesiones cutáneas, isotretinoína.

ABSTRACT

We present a 66-year-old male who received cetuximab due to recurrence of head and neck cancer of unknown primary, who due to the severity of his cutaneous reaction secondary to cetuximab, was treated with isotretinoin 40 mg daily for one month with good therapeutic results.

KEYWORDS: cetuximab, cutaneous lesions, isotretinoin.

Caso clínico

Paciente de 66 años de edad que inicialmente, en noviembre de 2013, fue diagnosticado con carcinoma de cabeza y cuello de primario de origen desconocido, fue tratado con quimioterapia y radioterapia, posteriormente se mantuvo en vigilancia. Seis años después, el paciente presentó una lesión tumoral infiltrativa en la base de la lengua, con extensión a la hipofaringe e implicación del pilar amigdalino y adenopatías menores de 2 cm bilaterales. Se realizó biopsia del ganglio la cual confirmó la recurrencia locorregional de carcinoma de cabeza y cuello de primario de origen desconocido. El paciente comenzó quimioterapia sistémica con docetaxel-cisplatino-cetuximab. Durante los primeros tres ciclos tuvo tolerancia adecuada al tratamiento, sin reporte de eventos adversos hasta tres semanas después del cuarto ciclo, cuando consultó de emergencia por lesiones rojizas y amarillentas que poco a poco empezaron a tener salida de sangre y pus, las cuales fueron empeorando. Entre sus antecedentes personales, recibió quimioterapia y radioterapia concomitante en noviembre de 2013 por un carcinoma poco

diferenciado metastásico, con áreas de comedonecrosis a nivel cervical izquierdo. Durante seis años estuvo libre de enfermedad hasta la aparición de trismos y de una lesión tumoral infiltrativa en la base de la lengua, con extensión a la hipofaringe e involucramiento del pilar amigdalino y adenopatías menores de 2 cm bilaterales, razón por la cual se decidió iniciar tratamiento sistémico con docetaxel-cisplatino-cetuximab por recurrencia locorregional de carcinoma de cabeza y cuello metastásico de primario desconocido.

Tres semanas después de recibir la quimioterapia de cisplatino y cetuximab presentó lesiones rojizas y amarillentas que poco a poco empezaron a tener salida de sangre y pus, las cuales fueron empeorando hasta su estado actual, motivo por el cual fue enviado a evaluación al Servicio de Dermatología.

En el examen dermatológico presentaba una dermatosis diseminada en la cabeza que afectaba el cuero cabelludo (figura 1); en la cara, con daño en las cejas, la frente, la nariz, la región peribucal (figuras 2 y 3); además del tórax anterior (figura 4), los miembros superiores (figuras 5 y 6),

CORRESPONDENCIA

Dra. Patricia Chang ■ pchang2622@gmail.com



Figura 1. Múltiples lesiones costrosas amarillentas en el cuero cabelludo.



Figura 3. Placas costrosas en el área peribucal.



Figura 2. Lesiones costrosas a nivel facial.



Figura 4. Placas costrosas serosanguíneas que semejan lesiones de acné fulminans.

el abdomen, el pubis y los miembros inferiores. Sin embargo la dermatosis mostraba predominio en el cuero cabelludo, la cara y el tórax anterior (figura 7), constituida por múltiples lesiones costrosas amarillentas gruesas,

pústulas, pápulas, costras sanguíneas y secreción sanguíneo-purulenta. El resto del examen físico se encontró dentro de los límites normales, excepto porque presentaba eritema y edema alrededor de los dedos de la mano derecha.

Con estos datos clínicos se hizo el diagnóstico de una reacción acneiforme severa a nivel del tórax anterior que semejava un acné fulminans, además de que presentaba paroniquia en los dedos anular y medio derecho, por lo que se le realizó biopsia de piel debido a la sospecha de una reacción de toxicidad secundaria a cetuximab.

La biopsia de piel mostró una pústula en la epidermis. En la dermis papilar y la dermis reticular media se observó un moderado infiltrado intersticial constituido por linfocitos, células plasmáticas y una cantidad moderada



Figuras 5 y 6. Lesiones en los brazos con presencia de pápulas, pústulas y placas costrosas.



Figura 7. Placas costrosas en el cuero cabelludo, la cara y el tórax anterior.

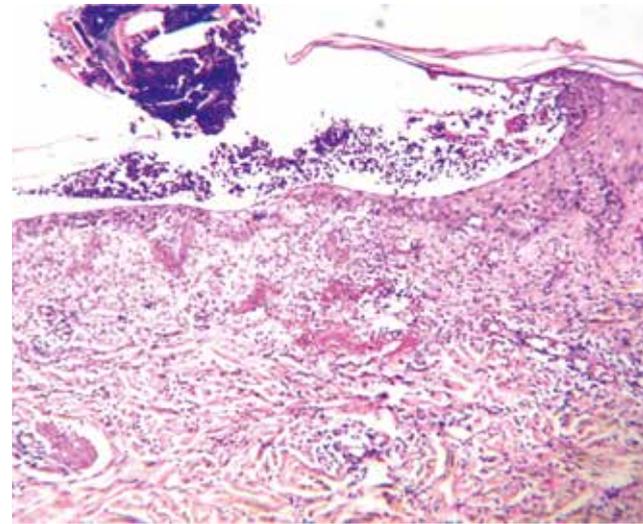


Figura 8. La biopsia mostró una epidermis con un cúmulo de neutrófilos que formaban una hendidura subcorneal. De la dermis papilar a la dermis reticular media se observó un moderado infiltrado intersticial constituido por linfocitos, células plasmáticas y una cantidad moderada de eosinófilos.

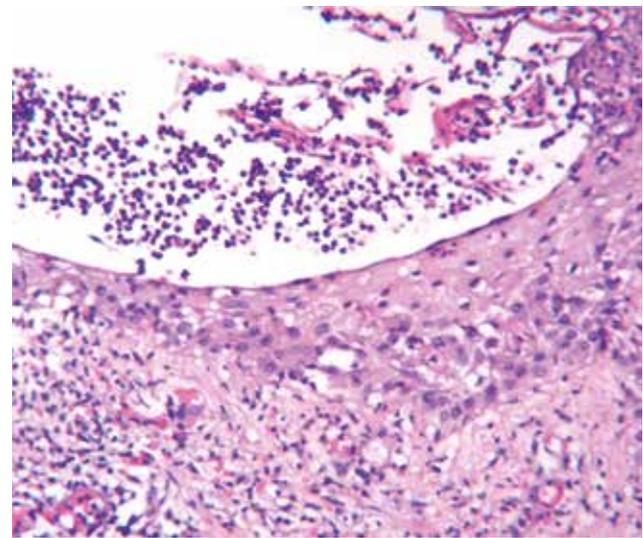


Figura 9. A mayor aumento se observan abundantes neutrófilos y eritrocitos en la hendidura, con una cantidad moderada de cuerpos de Civatte.

de eosinófilos (figura 8). A mayor aumento de la epidermis se observaron abundantes neutrófilos, eritrocitos y moderada cantidad de cuerpos de Civatte en el interior de la pústula (figura 9).

Debido a lo severo del caso se decidió iniciar tratamiento con isotretinoína oral 40 mg diarios durante un mes, con lo que se obtuvo una buena respuesta (figura 10).

Discusión

En las últimas dos décadas han surgido novedosos antineoplásicos que actúan a nivel molecular interfiriendo en la señal de transducción, como los inhibidores del re-



Figura 10. Control después del tratamiento con isotretinoína y una buena respuesta clínica al mismo.

ceptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que actúa directamente en el EGFR,¹ el cual se utiliza para tratamiento de cáncer de pulmón, colorrectal, de cabeza y cuello en estadios avanzados.² Otros fármacos de este grupo son erlotinib y panitumab.

La habilidad de inhibir las vías moleculares específicas para la división celular no controlada en el cáncer disminuye la incidencia de efectos adversos sistémicos asociados a citotoxicidad. Sin embargo, los efectos adversos cutáneos son muy comunes debido a la abundante expresión del EGFR en la piel y los anexos.² Algunas reacciones incluyen erupción acneiforme (pápulo-pustular), crecimiento anormal de pelo facial, piel cabelluda y pestañas, paroniquia, telangiectasias, xerosis y prurito.^{1,3} La erupción acneiforme es la reacción adversa prototípica asociada a este grupo de fármacos, rara vez es mortal y ocurre entre la primera y tercera semanas luego del inicio del tratamiento.⁴ Afecta áreas cosméticamente sensibles, causa dolor y prurito, además de dañar la calidad de vida del paciente y la adherencia a las terapias contra el cáncer.³

La prevalencia de este efecto adverso varía entre 60 y 100% de los pacientes en tratamiento con inhibidores del EGFR.^{1,2} La incidencia y severidad depende de la dosis, no tiene predilección por edad ni sexo.¹

Algunos factores de riesgo potenciales para desarrollar esta erupción acneiforme son el fototipo de piel, exposición a UV, tabaquismo y combinación de terapia con agentes quimioterapéuticos convencionales.^{3,5,6} Las reacciones por erlotinib ocurren casi exclusivamente en pacientes con fototipos I y II. La localización más frecuente de esta reacción es en áreas fotoexpuestas como la cara

y el tronco superior, lo que sugiere que la radiación UV puede actuar como cofactor en el desarrollo y severidad de esta erupción.³

La severidad de la erupción cutánea funciona como marcador clínico, ya que se correlaciona con la eficacia del cetuximab, muchos estudios reportan que entre más severa es la reacción, mayor es la tasa de supervivencia.^{3,4}

En la patogénesis se involucran tres mecanismos: la inhibición directa del EGFR, la respuesta inflamatoria y el rol de los microorganismos. El receptor del factor de crecimiento epidérmico se expresa en la epidermis y desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis epidérmica mediante la regulación de la proliferación, diferenciación, migración y supervivencia de los queratinocitos, el segmento superior del folículo piloso y las glándulas pilosebáceas. Por lo que al inhibir el EGFR se da una disminución de la proliferación de queratinocitos basales, se detiene el crecimiento y apoptosis de queratinocitos, determinado por la expresión reducida del marcador de proliferación Ki67.^{3,4,6,7} En los queratinocitos basales existe mayor expresión de los marcadores de diferenciación, queratina 1 y STAT3, lo que refleja una diferenciación prematura y acelerada.³

Los inhibidores del EGFR inducen la regulación positiva de IL-1 y TNF-alfa en las células epiteliales, y aumenta la síntesis de otras citoquinas inflamatorias como proteína quimiotáctica de monocitos 1 y 5 (CCL-2, CCL-5), lo que resulta en el reclutamiento de macrófagos, mastocitos y granulocitos.⁸ Se ha reportado que aproximadamente 38% de los pacientes que reciben cetuximab, erlotinib y panitumab presentan infecciones por bacterias, dermatofitos o virus, y que alrededor del 60% de las infecciones bac-

terianas son ocasionadas por *Staphylococcus aureus*, tanto en el estadio temprano como tardío de la erupción.^{8,9}

La histología revela un patrón de perifoliculitis superficial, caracterizado por infiltrado de neutrófilos que rodean el infundíbulo folicular, e hiperqueratosis. El estrato córneo tiende a ser compacto y eosinofílico, con pérdida de la apariencia en red de canasta. Otros hallazgos son atrofia epidérmica, disqueratosis, acantólisis intraepidérmica, degeneración vacuolar en la membrana basal, tapones córneos prominentes y glándulas sebáceas hipoplásicas.³

La erupción se manifiesta con pápulas y pústulas eritematosas que afectan áreas con alta densidad de glándulas sebáceas: piel cabelluda, cara, nariz, mejillas, pliegues nasolabiales y la región perioral. También afecta la zona “V” del cuello y el pecho; es menos frecuente el daño en el tronco inferior, las nalgas y las extremidades. No afecta las palmas ni las plantas, y tampoco presenta comedones y quistes.^{1,3,6} En contraste con otras reacciones acneiformes, esta erupción se manifiesta con prurito que puede llegar a ser severo.^{1,4}

La evolución de la erupción consiste en cuatro fases:¹⁰

1. Primera semana: disestesias asociadas a edema y eritema.
2. Primera a tercera semanas: desarrollo de pústulas y pápulas eritematosas.
3. Tercera a cuarta semanas: formación de costras con material purulento.
4. Más de un mes: eritema persistente con telangiectasias y xerosis.

De 10 a 20% de los pacientes presentan manifestaciones a nivel ungueal, entre ellas se encuentran paroniquia, sangrado y formación de tejido de granulación que recuerda

al granuloma piógeno. Otros cambios comunes son hojelos, descoloración, onicólisis y pérdida parcial o total de la uña.¹ La erupción acneiforme causada por cetuximab respeta áreas previamente irradiadas debido a que para su desarrollo es indispensable que el área sea rica en folículos pilosebáceos.⁵

En la práctica clínica es importante realizar la clasificación de la gravedad de la erupción acneiforme para orientar el enfoque terapéutico. Esta clasificación se basa en los síntomas cutáneos, el área de la superficie corporal total afectada con o sin alteración en la calidad de vida del paciente. Para ello se utiliza CTCAE v5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events), diseñado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, la cual es útil para valorar las reacciones adversas cutáneas de cualquier antineoplásico (tabla 1).^{11,12}

El diagnóstico diferencial se debe hacer con farmacodermias, foliculitis por *Malassezia* spp., tiña de la barba y foliculitis eosinofílica.³

En el tratamiento es importante individualizar cada caso con base en el tipo, severidad y localización de las lesiones. Se pueden utilizar agentes tópicos y/o sistémicos, incluyendo corticosteroides, antibióticos e isotretinoína oral. Aunque la terapia con isotretinoína representa una opción terapéutica para enfermedades pápulo-pustulares de la piel como acné y rosácea, se han reportado casos de efectividad en el manejo de esta erupción acneiforme. Gerber y colaboradores informaron acerca de un grupo de cinco pacientes con reacción severa que mostraron mejoría significativa después de un ciclo de isotretinoína con 20 mg al día por tres semanas (p 0.015), en comparación con los que sólo recibieron terapia antibiótica tópica o sistémica.¹³ Se deben establecer medidas generales como uso de fotoprotección mecánica y tópica con factor de protección solar mayor a 30, emolientes al menos dos veces al

Tabla 1. NCI CTCAE v5.0 grados de erupción acneiforme por terapia antineoplásica

EVENTO ADVERSO	GRADO 1 (LEVE)	GRADO 2 (MODERADO)	GRADO 3 (SEVERO)	GRADO 4 (ATENTA CONTRA LA VIDA)	GRADO 5
Reacción acneiforme	Pápulas y/o pústulas con o sin prurito o sensibilidad	Pápulas y/o pústulas con o sin prurito o sensibilidad asociado a impacto psicosocial, limitando AD	Pápulas y/o pústulas con o sin síntomas moderados, limitación en CAD, sobreinfección local con antibióticos orales indicados	Consecuencias en la calidad de vida, pápulas y/o pústulas que cubren cualquier porcentaje de SCT, con sobreinfección bacteriana que amerita antibióticos intravenosos	Muerte
SCT	Menos de 10%	10-30%	Más de 30%		

SCT: superficie corporal total (%). Actividades diarias (AD) incluyen: preparar comida, compras, usar el teléfono y manejar dinero. Cuidados de actividades diarias (CAD) incluye: bañarse, vestirse/desvestirse, ir al baño, tomar medicamentos y no estar en cama.

día (urea, ácido láctico), evitar productos con alcohol, así como reducir la frecuencia y duración del baño.¹

En pacientes con erupción grado I se iniciará con antibióticos tópicos (clindamicina 1% gel, o metronidazol crema 0.75% dos veces al día por cuatro semanas) y un corticosteroide de potencia baja (hidrocortisona al 1 o 2.5%). No se recomienda modificar la dosis del inhibidor del EGFR.

En los pacientes con grado 2 se prefiere doxiciclina 100 mg o minociclina 100 mg dos veces al día durante cuatro a seis semanas, tampoco se recomienda la reducción de la dosis del inhibidor del EGFR.^{1,7}

En la erupción grado 3 se considerará modificar la dosis de cetuximab, así como un curso de prednisona a 0.5 mg/kg, dosis máxima de 40 mg al día por siete días, asociado a antibiótico sistémico. Otros antibióticos útiles de considerar son cefalexina, cefadroxilo y trimetropin-sulfametoxazol. Si aun con las medidas anteriores la erupción es refractaria, se iniciará dosis baja de isotretinoína de 20 a 30 mg por día o 0.5 mg/kg/día durante tres a cuatro semanas. Se deben discontinuar las tetraciclinas antes de iniciar la isotretinoína. La mejoría se evidencia en un promedio de cuatro semanas.^{1,7,14} Cuando la toxicidad cutánea haya disminuido, se puede reanudar el cetuximab en una dosis menor que la inicial.⁷

Para el prurito se considerarán antihistamínicos H₁, incluyendo sedantes como hidroxicina y difenhidramina, y no sedantes como cetirizina y fexofenadina. Existen nuevos agentes tópicos derivados de las vitaminas K, K₁ (filoquinona) y K₃ (menadiona) con cierto efecto beneficioso en este tipo de reacción.¹

En un estudio realizado por Hassel y colaboradores se comparó el manejo tópico y sistémico en un grupo de pacientes, llevado a cabo por médicos oncólogos versus dermatólogos. Se demostró que los dermatólogos tienden a inclinarse por el tratamiento tópico con antibióticos, en comparación con los oncólogos; sin embargo, cuando la erupción es persistente recurren a terapia sistémica con isotretinoína, a diferencia de los oncólogos, que sólo el 9% refirió a sus pacientes con el dermatólogo.²

Conclusión

A diferencia de muchos reportes de caso, como Gutzmer y colaboradores, nuestro paciente no recibió ningún tipo de terapia tópica ni sistémica con antibiótico y/o corticosteroides antes y durante del tratamiento con isotretinoína, la cual se administró en una dosis diaria de 40 mg

por vía oral, con adecuada respuesta al tratamiento luego de cuatro semanas. Por lo tanto, podemos concluir que la isotretinoína es una opción terapéutica válida y bien tolerada en los pacientes con erupción acneiforme severa y recurrente asociada a los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico como el cetuximab, reportando escasos efectos adversos en este grupo de pacientes, como xerosis y paroniquia, manifestaciones que a su vez son propias del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinto C, Barone CA y Girolomoni G, Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy, *Oncologist* 2011; 16:228-38.
2. Hassel J, Krippel M et al, Treatment of epidermal growth factor receptor antagonist-induced skin rash: results of a survey among German oncologists, *Onkologie* 2010; 33:94-8.
3. Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC et al, Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: clinical presentation, pathogenesis, and management, *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:317.
4. Vezzoli P, Marzano AV y Onida F, Cetuximab-induced acneiform eruption and the response to isotretinoin, *Acta Derm Venereol* 2008; 88(1):84-6.
5. Ormaechea N, López A et al, Cetuximab-induced acneiform eruption sparing a previously irradiated skin area, *Med Cutan Iber Lat Am* 2014; 42(4-6):136-8.
6. Herrera-Acosta E et al, Erupción acneiforme secundaria a cetuximab, *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(4):252-4.
7. Canosa L et al, Efectos secundarios cutáneos de los fármacos anti-neoplásicos (II): inhibidores de cinasas y anticuerpos monoclonales, *Piel* 2009; 24(8):427-39.
8. Lichtenberger B, Gerber P, Holcman M et al, Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation, *Sci Transl Med* 2013; 5:199ra111.
9. Eilers R, Gandhi M, Patel J et al, Dermatologic infections in cancer patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy, *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:47.
10. 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.
11. Chen A, Setser A, Anadkat M et al, Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:1025.
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, November 2017, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Consultado: 28 de marzo de 2018.
13. Gerber P et al, Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients, *European Journal of Medical Research* 2012; 17:4.
14. Gutzmer R, Werfel T y Mao R, Successful treatment with oral isotretinoin of acneiform skin lesions associated with cetuximab therapy, *Br J Dermatol* 2005;153(4):849-51.