

Erupciones acneiformes en ocho pacientes tratados con inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico

Acneiform eruptions in eight patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors

T. Martín González¹, J. del Boz González¹, S. Martínez García¹, V. Gutiérrez Calderón²

¹Servicio de Dermatología. ²Servicio de Oncología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

Correspondencia:

Trinidad Martín González
C/ Isabel Barreto, 17
18008 Granada. España
Tel.: 625 34 43 98
e-mail: Trinim@hotmail.com

Resumen

En los últimos años, se están utilizando múltiples moléculas con actividad inhibidora del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) para el tratamiento de tumores sólidos. Estos fármacos suelen tolerarse bien, predominando entre los efectos secundarios las reacciones adversas cutáneas entre las que destacan por su frecuencia las erupciones acneiformes.

Presentamos ocho casos de erupciones acneiformes por inhibidores del EGFR mostrando su presentación clínica, los resultados de los cultivos bacterianos y micológicos de las lesiones, así como sus implicaciones pronósticas, tratamiento y respuesta al mismo.

(T. Martín González, J. del Boz González, S. Martínez García, V. Gutiérrez Calderón. Erupciones acneiformes en ocho pacientes tratados con inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Med Cutan Iber Lat Am* 2009;37(2):79-84)

Palabras clave: inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico, efectos secundarios cutáneos, erupción acneiforme.

Summary

In the last few years many drugs which inhibit the epidermal growth factor receptor are being used in the treatment of solid tumors. These drugs are usually well tolerated, and cutaneous eruptions are the most frequent adverse effect associated with their use, especially acneiform eruptions.

We present eight cases of acneiform eruptions associated with the use of epidermal growth factor receptor inhibitors showing their clinical features, the findings of the bacteriological and mycological cultures, their prognostic implications, management and response to treatment.

Key words: epidermal growth factor receptor inhibitors, cutaneous side effects, acneiform eruption.

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) es un receptor glucoproteico de la membrana celular con actividad tirosin-cinasa. Consta de tres dominios: intracelular, transmenbrana y extracelular.

La unión del ligando (los más importantes son el factor de crecimiento epidérmico [EGF] y el factor de crecimiento tumoral alfa [TGF α]) con el receptor se asocia con la proliferación, migración, invasión estromal y resistencia a la apoptosis de las células neoplásicas, estimulando a su vez la angiogénesis[1], lo cual permite el desarrollo y proliferación metastásica de distintos tumores sólidos condicionando una

mayor resistencia al tratamiento y un peor pronóstico de los mismos.

En los últimos años, se han sintetizado múltiples moléculas con actividad inhibidora del EGFR, entre las que destacan cetuximab (Erbitux $^{\circledR}$), erlotinib (Tarceva $^{\circledR}$) y gefitinib (Iressa $^{\circledR}$). Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dimérico que se une al dominio extracelular del EGFR, bloqueando la unión con sus ligandos naturales. Erlotinib y gefitinib son inhibidores intracelulares reversibles y selectivos de la tirosin cinasa, impidiendo de forma selectiva la unión del ATP celular a la enzima.

Los inhibidores del EGFR suelen tolerarse bien. Las reacciones secundarias más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal y cutáneo.

Entre las reacciones adversas a nivel cutáneo destacan por su frecuencia las erupciones acneiformes (30-78%), aunque también se han descrito xerosis, prurito, telangiectasias, alteraciones del pelo (fino, curvado, quebradizo), hipertricosis facial, tricomegalia de pestañas, lesiones similares a la dermatitis seborreica, alteraciones ungueales (10-15%)[25] y en ocasiones alteraciones en mucosas (sequedad vaginal, ulceras aftosas en mucosa nasal y oral)[3, 25].

Presentamos ocho casos de erupciones acneiformes por inhibidores del EGFR.

Casos clínicos (ver tabla 1)

Comentario

A diferencia de otras quimioterapias, los inhibidores del EGFR se toleran bien, siendo los efectos adversos más frecuentes a nivel gastrointestinal (diarrea) y cutáneo.

Entre los efectos adversos a nivel cutáneo destacan: Prurito, paroniquia[2, 12], xerosis, alteraciones en el cuero cabelludo (pelo fino, curvado y quebradizo), lesiones similares a la dermatitis seborreica o tipo rosácea, aftas en mucosa oral o nasal[12], telangiectasias y otros menos frecuentes como rash urticarial, hiperpigmentación o eritema necrolítico migratorio[18]. Se han descrito casos de tricomegalia asociados al tratamiento con Gefitinib[19] y Cetuximab[20].

La presencia de erupciones acneiformes se ha descrito en aproximadamente un 30 a un 78% de los pacientes en tratamiento con inhibidores del EGFR, siendo la frecuencia y severidad de la erupción mayor en pacientes tratados con Ac monoconales como Cetuximab[1].

Se desconoce el mecanismo por el que los inhibidores del EGFR desencadenan una erupción acneiforme.

La expresión del EGFR en la unidad pilosebácea, tanto en los queratinocitos como en las células sebáceas[22] explica la localización predominante de la erupción acneiforme en regiones ricas en glándulas sebáceas.

Estudios experimentales realizados *in vitro* demuestran que el EGF interviene en el paso de anagen a catagen del folículo piloso[24].

Los inhibidores del EGFR ejercen un efecto directo sobre el sistema inmune desbloqueando la *chemokine* a nivel cutáneo, cuya producción está suprimida por el EGFR, resultando todo ello en una quimiotaxis e infiltración leucocitaria en la piel[21]. No obstante, hasta el momento, la mayoría de los planteamientos al respecto resaltan el papel de la



Figura 1. Lesiones pápulo-pustulosas, localizadas en mejillas y frente, así como lesiones eritemato-descamativas en mejillas y surco nasogeniano tipo dermatitis seborreica en el caso n.º 1.

proliferación y diferenciación de los queratinocitos foliculares inducida por los inhibidores del EGFR como causante de un fenómeno inflamatorio secundario.

Varias líneas de investigación resaltan la sobreexpresión del p27kip 1 como consecuencia directa del bloqueo del EGFR, destacando su papel en la detención del crecimiento de los queratinocitos y en el aumento de la apoptosis y la diferenciación de los mismos[3, 23], lo que se traduciría en un adelgazamiento del estrato corneo y una obstrucción por el exceso de queratina de la luz folicular, junto con un infiltrado de células inflamatorias [3, 23].

Clínicamente, las lesiones son pápulas y pustulas monomorfas de distribución folicular sin comedones[4], siendo las lesiones nodulares y quísticas muy infrecuentes.

Las lesiones se localizan predominantemente en áreas seborreicas como la cara (82%) principalmente en nariz, mejillas, surco nasogeniano, mentón y zona perioral, así como en el cuero cabelludo, los hombros y la zona superior del tórax y de la espalda, siendo menos frecuentes en la mitad inferior del cuerpo[2]. La erupción siempre respeta palmas y plantas y no experimenta progresión caudal.

A diferencia de las erupciones acneiformes causadas por otras drogas, las inducidas por los inhibidores del EGFR pueden acompañarse de prurito[4].

La intensidad de la erupción se clasifica en cuatro grados[3]:

- Grado 1: erupción eritematosa pápulo-pustulosa asintomática.
- Grado 2: igual que grado 1, pero con síntomas asociados como prurito.

Tabla 1. Casos clínicos.

Caso	Neoplasia	Inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	Manifestaciones cutáneas			Tratamiento de la erupción acneiforme	Evaluación de la erupción acneiforme al mes	Duración del tratamiento	• Cultivo bacteriano • Cultivo micológico (<i>Malassezia</i> spp)	Evolución
			Duración del tratamiento previo a la primera visita	Eruzión acneiforme	Otras					
1	Cáncer de colon estadio IV	Cetuximab	1 mes	• Melillas • Plegue nasoblabial	No	• Neutropenia • Diarrea	Clindamicina tópica 2 veces/día	Mejoría importante	3 meses	• Negativo • Negativo
2	Cáncer de colon y sigma. Metástasis pulmonares	Cetuximab	1 mes	• Tórax (Centrotorácico)	• Telangiectasias	• Prurito	Eritromicina tópica 2 veces/día Doxicilina vía oral 100 mg/día	Mejoría importante	2 meses	• Negativo • <i>Malassezia</i> <i>Sympodialis</i>
3	Cáncer de pulmón estadio IIIB	Erlotinib	2 semanas	• Cuero cabelludo	• Telangiectasias	• Diarrea	Clorhexidina tópica 2 veces/día Doxicilina vía oral 100 mg/día	Sin lesiones	1 mes	• <i>S. aureus</i> (+) • Negativo
4	Cáncer de rectosigma. Metástasis pulmonar y retroperitoneal	Cetuximab	4 meses	• Dorsosacral	• Prurito	No	Clindamicina + Peróxido de benzoílo tópicos 2 veces/día	Sin lesiones	2 meses	• Negativo • Negativo
5	Cáncer de colon. Metástasis hepáticas	Cetuximab	1 mes	• Espalda • Centrofacial	No	No	Eritromicina tópica 2 veces/día Doxicilina vía oral 100 mg 2 veces/día	Mejoría importante	3 meses	• Negativo • Negativo
6	Cáncer de sigma. Metástasis hepáticas y óseas	Cetuximab	2 semanas	• Frente • Melillas • Espalda	No	No	Eritromicina tópica 2 veces/día Minoxicilina vía oral 100 mg/día	• Mejoría • Recidiva a los 4 meses de suspender tratamiento	3 meses	• Negativo • Negativo
7	Cáncer de colon y sigma. Metástasis hepáticas y peritoneales	Cetuximab	1 mes	• Centrotorácica	No	No	Eritromicina tópica 2 veces/día Doxicilina vía oral 100 mg/día	Mejoría	3 meses	• Negativo • Negativo
8	Cáncer de pulmón. Metástasis óseas	Gefitinib	2 semanas	• Frente • Melillas • Mentón • Escote	• Fragilidad capilar	• Diarrea	Clindamicina + Sulfato de zinc tópico 2 veces/día Doxicilina vía oral 100 mg/día	• Mejoría • Recidiva a los 3 meses de suspender el tratamiento	3 meses	• Negativo • <i>Malassezia</i> <i>Sympodialis</i>



Figura 2. Caso n.º 3. Lesiones pustulosas perifolculares en el cuero cabelludo con mayor afectación de la región occipital.

- Grado 3: Extensión de la erupción más allá de las zonas típicamente acneiformes (cabeza, espalda y tórax), o lesiones confluentes o dolorosas.
- Grado 4: dermatitis exfoliativa o ulcerada.

Del 80 al 90% de los pacientes presentan una erupción grado 1 ó 2 y sólo un pequeño porcentaje (5-18%) experimentan una erupción grado 3. No se ha observado relación entre la aparición o severidad de la erupción acneiforme y los antecedentes personales de piel seborreica, acné[3] o rosácea.

Referente al estudio microbiológico de las lesiones, los cultivos estandar para bacterias, hongos, levaduras (*Malassezia spp*) y *Demodex* suelen ser negativos. El aislamiento de especies posiblemente preexistentes, como *Propionibacterium acnes* o *Malassezia furfur* se ha demostrado en algunos pacientes de forma excepcional[17], y en algunos casos en los que se ha aislado *Staphylococcus aureus* de las lesiones, ha persistido en los cultivos tras la terapia antibiótica[3].

La administración simultánea de fármacos con efectos acneiformes como los corticoides no produce diferencias significativas en la frecuencia y la gravedad de las lesiones respecto a los pacientes que están en tratamiento sólo con inhibidores del EGFR[3].

No se ha demostrado relación entre la gravedad de las lesiones cutáneas y la aparición de otras reacciones adversas a nivel sistémico, aunque se considera que los pacientes con mayor severidad y/o extensión de la erupción acneiforme son los que más se benefician del tratamiento con los inhibidores del EGFR, pero paradójicamente, a menudo, la intensidad de la erupción acneiforme requiere la disminución de la dosis, interrupción del tratamiento, e incluso retirada definitiva del mismo con la repercusión negativa sobre su enfermedad que esto conlleva[6].

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el desarrollo del rash no es indicativo de respuesta en todos los casos.

La erupción acneiforme puede aparecer a los pocos días de iniciar el tratamiento con los inhibidores del EGFR, alcanzando un máximo entre las dos y las seis semanas tras el inicio de la terapia, aunque en casos excepcionales puede ocurrir de forma más tardía[7].

La gravedad del brote se relaciona con la intensidad del tratamiento[8].

Con la interrupción del tratamiento la erupción se resuelve en pocas semanas sin secuelas[9], aunque en ocasiones puede quedar hiperpigmentación residual y xerosis.

No obstante, la tendencia espontánea es a la estabilización y mejoría de las lesiones en el transcurso de las semanas, sin necesidad de suspender ni modificar el tratamiento oncológico.

Al reintroducir el fármaco puede aparecer un nuevo brote de lesiones[10], aunque generalmente son de menor intensidad.

No hay un tratamiento estandarizado en la literatura de las reacciones cutáneas por inhibidores del EGFR.

Existen evidencias de que los pacientes pueden minimizar la extensión o la intensidad de la erupción acneiforme durante el tratamiento evitando la exposición solar intensa, el calor o la humedad[11].

La erupción acneiforme grado 1 puede tratarse únicamente con medicamentos de uso tópico empleados para el tratamiento del acné vulgar y la rosácea: clindamicina o eritromicina gel o crema, peróxido de benzoilo gel o crema, sulfato de zinc más clindamicina, peróxido de benzoilo con clindamicina o metronidazol gel o crema, así como otros antibióticos tópicos como el ácido fusídico o antisépticos como la clorhexidina.



Figura 3. Caso n.º 5. Lesiones pápulo-pustulosas y descamativas de la cara.



Figura 4. Caso n.º 7. Lesiones pápulo-pustulosas en tórax.

En erupciones acneiformes grado 2, son útiles los tratamientos usados para la erupción grado 1, aunque en este caso también pueden usarse las tetraciclinas orales durante un tiempo prolongado (2-3 meses) a dosis de 100 mg/24 horas debido a sus propiedades antiinflamatorias[1]. También se ha descrito mejoría de las lesiones con la administración oral de derivados de la penicilina duran-

te 7-8 días [cloxacilina y ampicilina[15], y amoxicilina-clavulánico[6].

En casos de erupción severa grado 3, además de las medidas tópicas pueden ser útiles las tetraciclinas orales a altas dosis (100 mg/12 horas), teniendo en cuenta la posibilidad de reacciones adversas gastrointestinales y de fotosensibilidad. En estos casos, la terapia con inhibidores del EGFR debería suspenderse temporalmente.

Las erupciones grado 4 requieren ingreso del paciente en una unidad de quemados y suspensión definitiva de la medicación.

En relación con otras alternativas terapéuticas, en algunos casos la aplicación inicial de corticoides tópicos junto con antibióticos se ha mostrado eficaz en estadios iniciales de la erupción[12], aunque su uso está limitado debido a su potencial acneiforme. Los inmunosupresores no esteroideos de uso tópico como el pimecrolimus han demostrado ser útiles, aunque se requieren mas estudios en este sentido. (13) Algunos ensayos ponen de manifiesto la utilidad de la tretinoina tópica[11], sin embargo, el uso de retinoides orales permanece en fase experimental.

En cuanto a la prevención de la erupción acneiforme, se ha utilizado la eritromicina tópica al 4% y el ácido fusídico oral[1] así como la minociclina oral[26] desde la primera hasta la última dosis del tratamiento con inhibidores del EGFR, aunque para algunos autores no existe un claro beneficio, por lo que su uso no estaría justificado.

En conclusión, quizás lo más importante en el éxito del manejo de las reacciones adversas de los inhibidores del EGFR sea una colaboración estrecha entre dermatólogos y oncólogos desde el inicio del tratamiento[13], antes que los efectos adversos por la medicación sean severos o extensos[14], permitiendo así mejorar la calidad de vida del paciente y evitar así la interrupción del tratamiento con el beneficio que esto conlleva sobre la respuesta tumoral.

Bibliografía

1. 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;151:238-41.
2. Van Doorn R, Kirtsching G, Scheffer E et al. Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD1839 (Iressa), an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002;147:598-601.
3. Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol* 2001;144:1169-76.
4. Plewig G, Kligman AM. Acne and rosacea. 3rd edition. Berlin: Springer-Verlag 2000.
5. Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology (Huntingt)* 2003;17:23-8.
6. Martínez De Lagrán Z, Ratón JA, Lasa O, Acebo E y Díaz-Pérez JL. Erupción acneiforme por inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96:450-4.
7. 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.
8. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. Erupciones acneiformes inducidas por el cetuximab. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:443-6.
9. Nedle MN. Safety experience with IMC-C255, an antiepidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol* 2002;29:55-60.
10. Alvarez-Ruiz SB, Dauden E. Efectos dermatológicos de gefitinib (Iressa) un nuevo agente contra el cáncer. *Dermatol Pract* 2004;12:10-3.
11. Herbst RS, LoRusso PM, Purdom M, Ward D: Dermatologic side effects associated with gefitinib.

- tinib therapy: Clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003;4:366-9.
12. Cortesi E, De Pasquale Ceratti A, Dauria G, Nelli F, Evangelista ML, Mazzoli M, Di Fonzo C, Pizzardi N, Picone V, Lugini A. Management of cutaneous adverse effects during treatment with ZD1839 in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Surprising efficacy of early local treatment. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:Abstract 7100.
 13. Purdom M. Management of acneiform rashes related to gefitinib therapy. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8:316-7.
 14. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, Benporat L, Sachs DL, Heelan RT, Miller VA. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23: 165-74.
 15. Treudler R, Zouboulis CC. Follicular drug eruption induced by gefitinib (ZD 1839, Iressa): Clinical picture correlates with in vitro data of focal epidermal necrosis after epidermal growth factor inhibition in skin cultures. *Dermatology* 2005;21:375-6.
 16. Isarria MJ, Alonso I, Segurado A, Ortiz J, Vanaclocha F. Reacción cutánea secundaria al tratamiento con Iressa (ZD 1839). *Actas Dermosifiliográficas* 2004;95:459-61.
 17. Fernández-Galar M, Espana A, López-Picazo JM. Acneiform lesions secondary to ZD1839, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:138-40.
 18. Yang TS, Chen KJ, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Paronychia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-squamous-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4646-8.
 19. Pascual JC, Bañuls J, Belinchon I, Blanes M, Massuti B. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD 1839). *Br J Dermatol* 2004;151:111-2.
 20. Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostenstad B, Tveit KJ. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003;42:345-6.
 21. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G, Pastore S. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol* 2003;163:303-12.
 22. Green MR, Couchman JR. Differences in human skin between the epidermal growth factor receptor distribution detected by EGF binding and monoclonal antibody recognition. *J Invest Dermatol* 1985;85: 239-45.
 23. Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislova A, Mascaro JM, Herbst R, LoRusso P, Rischin D, Sauleda S, Gee J, Nicholson RI, Baselga J. 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.
 24. Philpott MP, Kealey T. Effects of ECF on the morphology and patterns of DNA synthesis in isolated human hair follicles. *J Invest Dermatol*/1994.
 25. Lee MW, Seo CW, Kim SW et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004;84:23-6.
 26. Micantonio T, Concetta M, Ricevuto E, Ficarella C, Marchetti P, Peris K. Efficacy of treatment with tetracyclines to prevent acneiform eruption secondary to Cetuximab therapy. *Arch Dermatol* 2005;141.