



Localizador: 13060

¿Proceso paraneoplásico o efecto secundario a cetuximab?

Paraneoplastic process or side effect to cetuximab?

Sara Alcántara Luna,* Francisco Peral Rubio,* Francisco M Camacho Martínez*

Palabras clave:

Ictiosis,
paraneoplasia,
cetuximab.

Key words:

Ichthyosis,
paraneoplasia,
cetuximab.

RESUMEN

Las ictiosis adquiridas son procesos cutáneos poco frecuentes caracterizados por presentar clínicamente xerosis e hiperqueratosis que se suelen distribuir de forma simétrica en el tronco y la superficie de extensión de las extremidades. Cuando aparecen en el adulto, pueden ser una manifestación de enfermedad sistémica; se han descrito asociadas a neoplasias, virus o enfermedades autoinmunes, endocrinas y metabólicas, entre otras. Presentamos el caso de un varón con ictiosis adquirida, probablemente paraneoplásica, como expresión de progresión de su proceso neoplásico.

ABSTRACT

Acquired ichthyosis is a rare cutaneous disorder characterized by dry, rough skin with prominent scaling that involves symmetrically the trunk and limbs, especially on the extensor surfaces. It appears most commonly in adults in association with malignant, autoimmune, metabolic, endocrine, and infectious diseases. We describe an adult with acquired ichthyosis in whom a tumor recurrence was detected.

INTRODUCCIÓN

Las ictiosis adquiridas son mucho menos frecuentes que las congénitas. En estos trastornos, el estrato granuloso suele estar atenuado y las escamas a menudo se asemejan a las observadas en la ictiosis vulgar leve. Se han asociado a múltiples patologías, siendo las más importantes, por su frecuencia y pronóstico, los procesos malignos; en estos casos, constituyen un cuadro paraneoplásico que suele manifestarse coincidiendo con el diagnóstico de la neoplasia.¹

CASO CLÍNICO

Enfermedad actual. Presentamos el caso de un varón de 48 años con antecedentes de enfermedad hepática por virus de hepatitis C (VHC) con respuesta virológica completa tras tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. El paciente sufría, además, coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde hace 14 años, aunque en la actualidad está recibiendo un tratamiento antirretroviral de alta eficacia con un elevado nivel de cumplimiento, presentaba una viremia indetectable.

Había sido diagnosticado de carcinoma de células escamosas de laringe tres años atrás y recibió tratamiento quirúrgico y radioterápico radical adyuvante, aunque al año siguiente precisó reintervención por recidiva, manteniéndose desde entonces en remisión completa y en tratamiento con cetuximab (16 sesiones). En la tomografía axial computarizada (TAC) de control realizada tres meses después de la segunda intervención, no existían datos de masa ni de afectación metastásica (*Figura 1A*). Sin embargo, en la exploración física realizada en la consulta de Oncología, se detectaron unas lesiones cutáneas que se interpretaron como posible toxicodermia, siendo derivado para valoración por la Unidad de Dermatología. Cuando acudió a nuestra consulta, recibía tratamiento quimioterápico con cetuximab desde hacía cuatro meses.

Exploraciones físicas y complementarias. En la exploración no se evidenció ningún signo de toxicodermia, aunque sí presentaba una xerosis severa y una dermatitis descamativa generalizada, con escamas blanquecinas de pequeño tamaño, confluentes y poco adheridas. La afectación era predominante en las áreas extensoras de las

* Departamento y Unidad de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Hospital Universitario Virgen Macarena.

Conflictos de intereses:
Ninguno.

Recibido:
23/Diciembre/2013.
Aceptado:
21/Enero/2014.



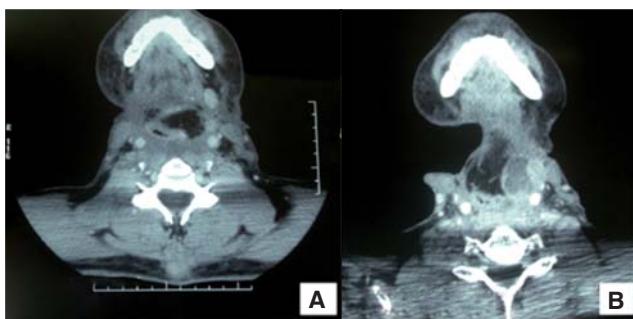


Figura 1. A. No se identifican masas, colecciones ni abscesos. No se observan adenopatías. B. Se observa una tumoración situada por dentro y por debajo del ángulo mandibular derecho, sólida, heterogénea, con realce periférico y contorno lobulado. Parece infiltrar a estructuras vecinas sugiriendo metástasis ganglionar con extensión extracapsular. En el lado anterior izquierdo del cuello, hay una zona de realce adyacente al músculo esternocleidomastoideo que sugiere recidiva tumoral.

extremidades, donde las escamas eran más parduscas, y se observaron unas lesiones lineales con escama de doble borde (*Figura 2*), estableciéndose el diagnóstico de ictiosis adquirida, probablemente paraneoplásica, dados los antecedentes del paciente. En consecuencia, Oncología solicitó una nueva TAC en la que se visualizó recidiva del tumor y una adenopatía bajo el ángulo mandibular derecho sugestiva de metástasis ganglionar (*Figura 1B*).

Por otro lado, procedimos a la realización de una biopsia cutánea; el estudio anatomo patológico mostró atrofia epidérmica con paraqueratosis focal, hipogranulosis y escaso infiltrado inflamatorio compatible con patrón ictiosiforme.

Diagnóstico. Ictiosis adquirida paraneoplásica.

Tratamiento. Tras haber sustituido cetuximab como tratamiento quimioterápico por cisplatino, dos meses después fue valorado nuevamente por Dermatología, no objetivándose signos de ictiosis. A pesar de la remisión clínica de las lesiones cutáneas, el proceso maligno fue progresando hasta producir el fallecimiento del paciente.



Figura 2. Xerosis intensa y lesiones lineales con escama de doble borde, con predominio en superficies extensoras.

COMENTARIO

La aparición de un cuadro de ictiosis en el adulto, como es en nuestro caso, puede ser una manifestación de enfermedad sistémica. Las ictiosis adquiridas se han descrito asociadas a neoplasias, sarcoidosis, enfermedades endocrinas y metabólicas, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), lepra, trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo, fascitis eosinofílica, entre otras) y fármacos (ácido nicotínico, butirofenonas, cimetidina, etcétera).^{1,2} Entre los antecedentes de nuestro paciente, encontramos tres agentes posibles relacionados: neoplasia, infección por VIH y fármacos.

En las ictiosis adquiridas paraneoplásicas, el proceso maligno asociado más frecuentemente es la enfermedad de Hodgkin, encontrándose en un 70% de los pacientes.² Además, se ha relacionado con linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma y carcinomas de mama, pulmón, ovario y cérvix. El compromiso cutáneo puede seguir una evolución paralela a la del proceso neoplásico y remitir después de un tratamiento eficaz del cáncer.³

La patogenia de la ictiosis paraneoplásica es poco conocida. Algunos autores han sugerido la importancia de una lipogénesis disminuida en epidermis y dermis dada su aparición en asociación con el uso de agentes hipocolesterolémicos, resaltando la relación existente entre el metabolismo del colesterol y la descamación normal. Sin embargo, otros autores la relacionan con una absorción disminuida de la vitamina A.⁴

La ictiosis adquirida es clínica e histológicamente muy similar a la ictiosis vulgar; incluso, existen trabajos que la clasifican como ictiosis vulgar adquirida.⁵ La histología no es específica y no suele diagnosticar la enfermedad sistémica, aunque en ocasiones revela datos muy sugestivos, como visualización de granulomas en biopsias de ictiosis por sarcoidosis.² El diagnóstico, en el caso de las ictiosis paraneoplásicas, puede preceder, coincidir o ser posterior al diagnóstico del proceso maligno, siendo lo más habitual un curso paralelo a la evolución del tumor desencadenante, tanto en su debut como en posibles recidivas. El cuadro cutáneo suele responder al tratamiento antineoplásico y la reaparición de las lesiones cutáneas puede ser un marcador de recidiva neoplásica.

La ictiosis adquirida también se asocia frecuentemente al síndrome de inmunodeficiencia adquirida, documentándose hasta en un 30% de los pacientes afectos de dicho síndrome, aunque un estudio reveló que sólo aparecía después de una depleción muy marcada de los linfocitos

T helper y, con mayor frecuencia, en presencia de una infección por algún virus linfotropo.³

En cuanto a los fármacos, el paciente recibía tratamiento con antirretrovirales desde hacía varios años y con cetuximab como terapia dirigida para su patología oncológica desde hacía 120 días.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 químérico que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en su dominio extracelular, aprobado para el carcinoma epidermoide localmente avanzado de cabeza y cuello. Forma parte de un nuevo grupo de fármacos antineoplásicos que actúan como inhibidores del EGFR y que, por ello, producen con mucha frecuencia efectos adversos cutáneos, como erupciones acneiformes, paroniquias y xerodermias generalizadas.⁶ La mayor parte de las reacciones cutáneas aparecen durante las tres primeras semanas de tratamiento, pero el porcentaje de los pacientes con efectos adversos cutáneos aumenta en relación con el tiempo de terapia, siendo del 100% si se superan los seis meses de tratamiento.⁷ Según el *US National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse si la reacción cutánea es grave (grado > 3), y sólo se podrá reanudar cuando remita (grado < 2). La aparición o exacerbación de una intensa xerodermia es un efecto frecuente que suele aparecer, generalmente, tras 20 días de tratamiento. Puede simular un eccema atópico y suele localizarse en cara, tronco, piernas y zonas distales de los dedos.

En el caso que presentamos, estas lesiones cutáneas podrían deberse tanto a un proceso paraneoplásico como a un efecto adverso secundario a cetuximab. Aunque inicialmente podríamos relacionar la etiología del cuadro ictiósico con un efecto adverso farmacológico, ya que existe una relación temporal con su administración (aparece en los primeros meses de tratamiento y desaparece tras la suspensión del mismo), no la apoyaría, como se ha comentado anteriormente, el hecho de que la mayoría de los efectos adversos cutáneos aparecen durante las tres primeras semanas de tratamiento⁸ y en nuestro paciente se observaron a los cuatro meses de su inicio. Incluso, en 2011, el Dr. Rodríguez Murphy y colaboradores describieron que la sintomatología cutánea producida por el tratamiento con cetuximab aparece hasta los 60 días postratamiento.⁹ Además, los efectos adversos cutáneos se describen como dosis dependientes y suelen empeorar después de cada infusión; en cambio, en nuestro caso, a pesar del agravamiento cutáneo, no aumentó la supervivencia, mientras que en la literatura se ha descrito que a mayor afectación cutánea, mayor efecto del fármaco.¹⁰ Asimismo, hemos realizado una amplia revisión bibliográfica en la que hemos encontrado

descritos numerosos efectos adversos cutáneos secundarios a la administración de cetuximab y otros fármacos inhibidores del EGFR, pero en ninguno de ellos se ha descrito la aparición de ictiosis hasta la actualidad.

Por el contrario, la posibilidad de que se trate de una ictiosis adquirida paraneoplásica nos parece más acertada ya que, según diferentes autores, el cuadro ictiósico paraneoplásico no sigue necesariamente un curso clínico paralelo al del proceso tumoral, lo que en nuestro caso explicaría la posibilidad de la desaparición del cuadro cutáneo a pesar de la progresión de la enfermedad.

En relación con la tercera posible etiología del cuadro ictiósico en nuestro paciente, la infección por VIH, nos parece inadecuada dada la situación de viremia indetectable antes, durante y después del diagnóstico de ictiosis, así como la ausencia del cuadro clínico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

CONCLUSIONES

Por tanto, hemos presentado un caso de ictiosis adquirida probablemente paraneoplásica que ha permitido diagnos-

ticar una recidiva tumoral no detectada en los controles habituales. La piel en este, como en otros muchos pacientes, se ha podido comportar como medio de expresión de la progresión silente de una patología grave, actuando como signo externo de alarma.

Para concluir, queremos resaltar la importancia, ante un cuadro ictiósico de inicio en la edad adulta, sin antecedentes de ictiosis congénita, de una anamnesis exhaustiva, un estudio analítico y una exploración clínica completa para el despistaje de una enfermedad interna subyacente y, especialmente, de una neoplasia, pues en ocasiones, la piel es indicador de un proceso maligno.

Correspondencia:
Sara Alcántara Luna

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avenida Dr. Fedriani s/n. 41007, Sevilla-España.
Fax: +00-34-954-382763
Tel: +00-34-954-376474
E-mail: alcantaralunasara@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Hueso L, Requena C, Alfaro-Rubio A, Serra-Guillén C. Ictiosis paraneoplásica. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99: 317-318.
2. Abreu VAM, Howard MS. Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders. *Dermatol Ther.* 2010; 23: 662-675.
3. Fleckman P, DiGiovanna JJ. Ictiosis. En: Gilchrest BA, Katz SE, Goldsmith LA, Wolff K, Katz SI, Paller AS y cols. Trastornos de la diferenciación y la queratinización epidérmicas. En: Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 7.^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. pp. 421-22.
4. Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol.* 2011; 29: 541-547.
5. Okulicz JF, Schwartz RA. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 95-98.
6. Guhl G, González-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermatosifiliogr.* 2006; 97: 296-310.
7. Osio A, Mateus C, Soria JC, Massard C, Malka D, Boige V et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 515-521.
8. González VM, Díaz A, Santos A, Bas CA, Còppola F, Casas G et al. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5- fluoracilo. *Dermatol Argent.* 2008; 14: 281-287.
9. Rodríguez-Murphy E, Villanueva-Herraiz S, Ortega-García MP, Pérez-Feliu A, López-Montenegro S, Camps-Herrero C. Toxicidad cutánea asociada a cetuximab en cáncer colorrectal metastásico. *Farm Hosp.* 2011; 35: 114-120.
10. Stinzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer.* 2013; 132: 236-245.