

Erupción acneiforme aguda secundaria a cetuximab con buena respuesta a metronidazol

R. Jiménez-Puya, F. Gómez-García, A. Rodríguez-Bujaldón y J.C. Moreno-Giménez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Sr. Director:

Aportamos un caso típico de reacción acneiforme de evolución súbita en una paciente que inició tratamiento con cetuximab debido a una enfermedad sistémica derivada de un adenocarcinoma de colon. Nuestra contribución, aparte de recordar este efecto secundario frecuente, consiste en el uso de metronidazol con éxito como primera alternativa. Cetuximab (C225) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que actualmente se utiliza en el tratamiento de tumores malignos sólidos en estadios avanzados. Existe una toxicidad cutánea característica del fármaco, siendo el efecto secundario más frecuente el desarrollo de una erupción acneiforme folicular más pronunciada en regiones seboreicas (cara, pecho y zona superior de la espalda) y que se manifiesta generalmente entre la primera y la cuarta semanas después de iniciar el tratamiento.

Se trata de una mujer de 51 años que fue derivada por el Servicio de Digestivo a la consulta dermatológica con carácter urgente por presentar una erupción acneiforme de rápida instauración tras el inicio de un tratamiento inmunosupresor. Entre sus antecedentes personales destacaba una intervención por carcinoma de colon hacía 3 años, con posterior afectación sistémica pulmonar y sospecha de hipertensión intracraneal por la aparición de cefalea continua (en estudio). La paciente notó la aparición brusca de múltiples lesiones que le recordaban al acné juvenil tras el inicio del tratamiento quimioterápico citotóxico con C225 e iridotecan (CPT-11). Las lesiones se iniciaron a las 2 semanas de la primera sesión, primero en la región central de la cara con posterior extensión a las mejillas y cuero cabelludo.

En la exploración clínica se apreciaban numerosas lesiones acneiformes en forma de pápulas y pústulas sobre un

eritema intenso de la cara, con menor afectación del cuero cabelludo (fig. 1).

Dada la sospecha clínica inicial y la evolución natural de la enfermedad, se realizaron cultivos para bacterias y hongos (que resultaron negativos), y se instauró tratamiento con metronidazol a 1 g diario durante 1 mes, con una respuesta favorable que llevó a la desaparición de la mayoría de las lesiones (fig. 2). Inicialmente se descartó el tratamiento con tetraciclina o doxiciclina dado el estudio de afectación intracraneal al que la paciente estaba siendo sometida para así evitar la posibilidad de hipertensión intracraneal secundaria.

Como comentamos anteriormente en forma de breve introducción, C225 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el EGFR, que inhibe el crecimiento celular de varios tumores. Actualmente se utiliza en el tratamiento de tumores malignos sólidos en estadios avanzados¹. Respecto a la toxicidad cutánea del fármaco, existen series de pocos casos que muestran que el efecto secundario más frecuente (hasta en un 80% de los casos) es el desarrollo de una erupción acneiforme folicular²⁻⁴, más pronunciada en la cara, pecho y zona superior de la espalda^{3,5} y que se manifiesta típicamente entre la primera y la cuarta semana tras el inicio del tratamiento⁶⁻⁸. Generalmente el prurito es leve o está ausente, al igual que la formación de comedones, que es nula^{3,9}. Otros efectos secundarios descritos que se asocian frecuentemente con los inhibidores del EGFR son el desarrollo de eccema xerodérmico¹⁰, paroniquia¹¹ y aftas en la mucosa oral^{6,11}. Respecto al origen de los efectos secundarios cutáneos, en concreto sobre el folículo, parece estar cada vez más aclarado el mecanismo de acción. Tomando como base



Lesiones acneiformes en forma de pápulas y pústulas sobre un eritema intenso de la cara.



Resolución de las lesiones tras un mes de tratamiento. Cicatrices posinflamatorias.

algunos estudios inmunohistoquímicos y de técnicas de hibridación *in situ* se demuestra un incremento de la expresión de la proteína p27Kip1 (inhibidora de la cinasa-2 ciclino-dependiente, reguladora del ciclo celular de la fase G1 a la S, y de la migración celular) en los queratinocitos epidérmicos tras el tratamiento con C225. Este hecho está relacionado con una alteración de la regulación *in vivo* de la homeostasis folicular y epidérmica mediada por el EGFR, que provoca la aparición de la erupción acneiforme^{5,12,13}.

Los cultivos no muestran un agente infeccioso causante, siendo este un criterio que apoya en el diagnóstico^{3,4,5,8,9}. El estudio histopatológico de las lesiones muestra un patrón de reacción folicular que consiste en un intenso infiltrado inflamatorio neutrofílico que rodea los infundíbulos^{5,12}, los cuales se muestran en ocasiones hiperqueratósicos⁶. El diagnóstico diferencial debe establecerse con erupciones foliculares de inicio brusco, ya sean entidades establecidas o reacciones farmacológicas; entre estas últimas las más frecuentes son las producidas por vitamina B₁₂, corticosteroides, andrógenos, litio, tuberculostáticos, halógenos, algunos antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes e inmunosupresores. La erupción responde habitualmente a tetraciclinas como la minociclina a la dosis 100 mg diarios, o la doxiciclina también a la dosis de 100 mg diarios, aunque actualmente no existe un consenso sobre la duración del tratamiento^{3,9,10,14}. Las recurrencias son relativamente frecuentes, aunque menos intensas que el episodio inicial. Dado el incremento de los tra-

tamientos biológicos en diversas especialidades, esta es una entidad que veremos aparecer cada vez más en la consulta dermatológica diaria y por ello, el dermatólogo debe sospecharla desde el inicio de la anamnesis, evitando en muchos de los casos la realización de pruebas agresivas como la biopsia. Respecto al tratamiento, las tetraciclinas son en la actualidad el de elección y existen pocas referencias sobre el éxito terapéutico con alternativas como metronidazol, empleado en nuestro caso, y otros antibióticos de acción sistémica.

Bibliografía

1. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2004;64:109-18.
2. Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre T, Aractingi S. Cetuximab-induced acne. *Dermatology*. 2005;211:330-3.
3. Herrera-Acosta E, Martín-Ezquerro G, Iglesias M, Umberto P. Erupción acneiforme secundaria a cetuximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:252-4.
4. 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.
5. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol*. 2004;151:238-41.
6. Busam KJ, Capodiecchi P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in patients treated with the anti-epidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol*. 2001;144:1169-76.
7. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol*. 2005;16:1425-33.
8. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6:491-500.
9. Walon L, Gilbeau C, LachLenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events. *Oncology*. 2006;20:5-13.
10. Van Doorn R, Kirtschig G, Scheffer E, Stoof TJ, Giaccone G. 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.
11. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi JH, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:23-6.
12. Kimyai-Asadi A. Follicular toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumors. *Arch Dermatol*. 2002;138:129-31.
13. Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, Sundberg JP, Dlugosz A, Threadgill DW, et al. Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle and normal hair development. *Am J Pathol*. 1997;150:1959-75.
14. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:165-74.