

ROSÁCEA SÍMIL SECUNDARIA A ERLOTINIB

AUTORES:

LISBETH BORJA REYES (1).
MEDICO INTERNISTA DEL HOSPITAL SANTA BARBARA.

(1) MEDICO DERMATÓLOGA ESPECIALIZADA EN HOSPITAL DE CLÍNICAS BUENOS AIRES –ARGENTINA
POSGRADO EN CIRUGÍA DERMATOLÓGICA Y ESTÉTICA ASOCIACIÓN MEDICA ARGENTINA

RECEPCIÓN: 15 /MARZO/2012

ACEPTACIÓN: 1/JUNIO/2012

RESUMEN.-

El erlotinib es un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico empleado para el tratamiento del carcinoma de células no pequeñas del pulmón. Entre sus efectos adversos, la dermatosis pápulo-pustulosa de localización facial es la más frecuente, la que, en general, es dosis dependiente y directamente relacionada con la eficacia terapéutica. Se comunica el caso de un varón de 78 años, que al mes de haber iniciado tratamiento con erlotinib presentó una farmacodermia rosácea símil.

PALABRAS CLAVE:

Inhibidor del factor de crecimiento epidérmico, erlotinib, farmacodermia, rosácea símil.

SUMMARY

Erlotinib is an inhibitor of EGFR (Epidermal growth factor receptor) used to treat non-small-cell lung cancer. Among its side-effects, the most frequent is a papulopustular rash on the face, which generally occurs in a dose -dependent manner and may serve as a surrogate marker of treatment efficacy. We report a rosacea-like eruption in a 78 years-old man one month after erlotinib treatment initiation.

KEYWORDS:

Epidermal growth factor receptor inhibitor, erlotinib, drug reaction, rosacea- like.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico

(IRFCE) son fármacos empleados para el tratamiento de distintas neoplasias. Su potencial quimioterápico está basado en la expresión del receptor en cáncer de cabeza y cuello, cerebro, hígado, pulmón, páncreas, colon y próstata. Esta sobreexpresión está asociada a mal pronóstico¹.

En 1963, Cohen y Elliott aíslan una proteína que en la piel estimulaba la proliferación de los queratinocitos incluso en ausencia de dermis, y que fue denominada factor de crecimiento epidérmico (FCE). Dicha proteína ejerce sus acciones a través de un receptor específico de membrana, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE). Este receptor se expresa en los queratinocitos basales

epidérmicos, en la vaina radicular externa del pelo, en las glándulas sebáceas, en el músculo erector del pelo, en las arterias dérmicas y el conducto ecrino. El RFCE desempeña un papel crucial en el funcionamiento normal de la piel y los folículos pilosos; pero además se lo halla en un tercio de los tumores que afectan al ser humano. Sus acciones en las células tumorales, son promover la angiogénesis, proliferación celular, motilidad celular, adhesión y capacidad metastásica²; por ende el bloqueo del RFCE conduce a una disminución de la proliferación celular que es mayor en las células tumorales que en las células de la piel. Este bloqueo se realiza de dos maneras: primero bloqueando el dominio extracelular (cetuximab),

y segundo inhibiendo la tirosina quinasa, asociada con el RFCE (erlotinib, gefitinib)³⁻⁴. El erlotinib, es una anilinoquinazolona de bajo peso molecular que penetra a través de la membrana celular

y bloquea la tirosinquinasa a la que se encuentra acoplado el RFCE. Este fármaco se halla aprobado para el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, refractario a otros regímenes quimioterápicos.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes se destaca la erupción pápulo-pustular, folicular localizada principalmente en la áreas seboreicas. Comunicamos un caso de rosácea símil secundaria al tratamiento con erlotinib.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 78 años, con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en 2005. Tras el fracaso de la cirugía, quimioterapia y radioterapia, se inició tratamiento con erlotinib a una dosis de 150 mg/día. A los 2 meses de iniciado el tratamiento, comenzó con una erupción pruriginosa en la cara por lo cual consulta a nuestro servicio.

Examen dermatológico: eritema, pápulas y pústulas foliculares. Costras melicéricas (Fotos N° 1 y 2).

Exámenes complementarios:

Cultivo de lesiones pustulosas: *Staphylococcus aureus* metilino sensible.

Histopatología: infiltrado linfocitario con algunos eosinófilos en dermis, compatible con farmacodermia (Dr. A. Devés). (Foto N° 3)



Fotos 1 y 2 eritema, pápulas, pústulas, costras.



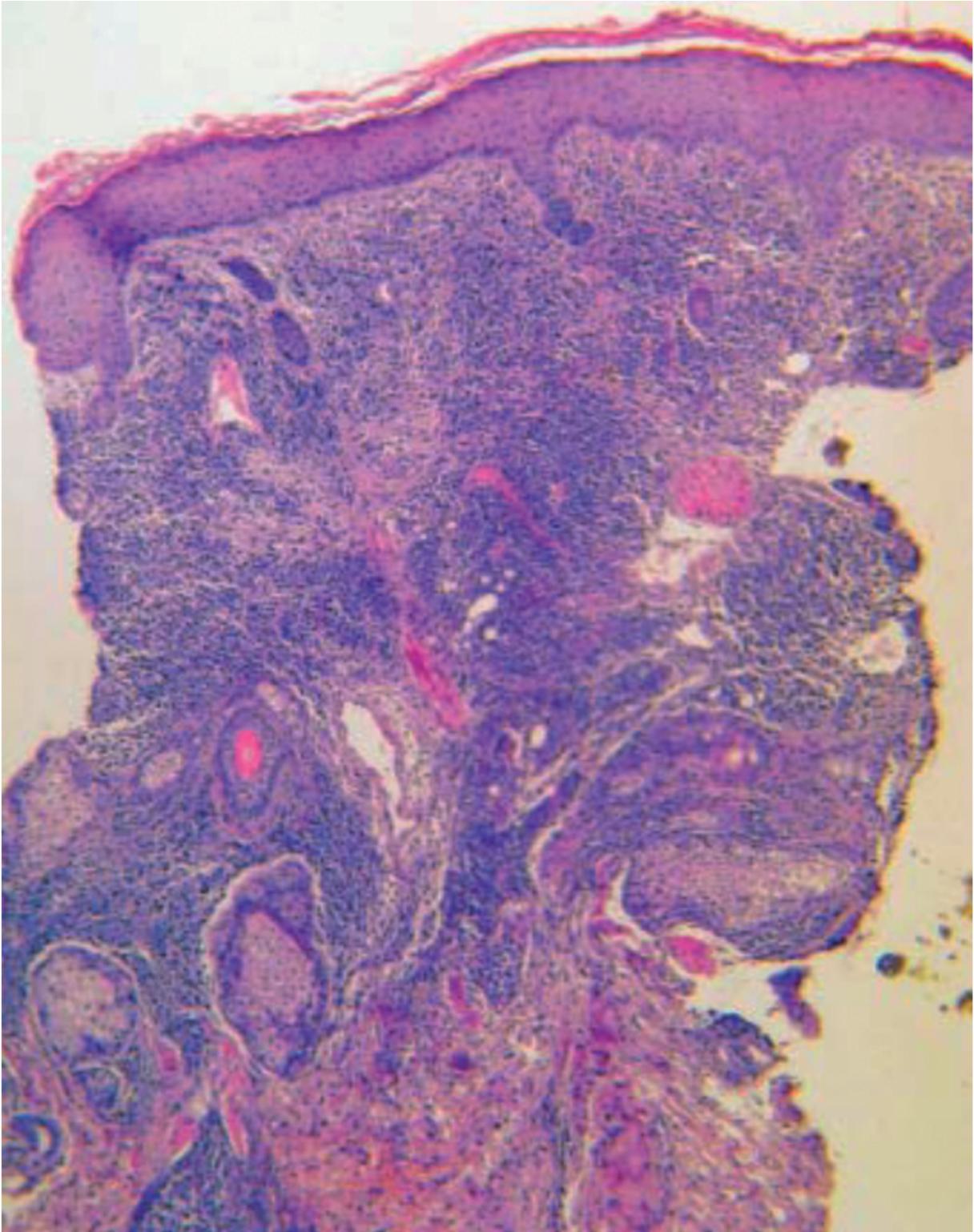


Foto 3 histopatología



Fotos 4 y 5 eritema residual



Diagnóstico: farmacodermia rosácea símil secundaria a erlotinib.

Tratamiento: cefalexina 2 g/día, eritromicina 4% gel. No se suspende ni se reduce la dosis de erlotinib.

Evolución: favorable. A las 4 semanas del tratamiento dermatológico sólo se observa eritema residual (Fotos Nº 4 y 5).

COMENTARIOS

Las erupciones cutáneas faciales son los efectos adversos más frecuentes del erlotinib. Aparecen en el 100 % de los pacientes tratados con dosis altas, ya que es éste un efecto dosis dependiente(4).

Esta dermatosis ha recibido diversas denominaciones: erupción acneiforme, exantema acneiforme, exantema símil acné, símil dermatitis seborreica, o símil rosácea.

Se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce esta dermatosis, en la mayoría de los trabajos se atribuye al bloqueo de los mecanismos fisiológicos del FCE en el folículo piloso, produciendo una oclusión folicular.

Otros autores proponen que pueda deberse a la respuesta inflamatoria secundaria a cambios en la microflora de la piel debidas al bloqueo del RFCE.

Consiste en la aparición de pápulas eritematosas y pústulas foliculares que pueden confluir y formar costras, en ocasiones aparecen telangiectasias dispersas sobre una base eritematosa. No existen quistes ni comedones. Con frecuencia las lesiones son pruriginosas. Las localizaciones más frecuente son áreas seborreicas: principalmente: cara (nariz, surcos nasogenianos, mentón, regiones malares y frontal).

Otras localizaciones menos frecuentes son: cuero cabelludo, hombros, tórax. Las extremidades inferiores generalmente se hallan respetadas. Nunca se afectan palmas y plantas. La aparición de las lesiones se produce 1 a 2 semanas después de iniciar el tratamiento, sin embargo se han descrito casos de aparición mas tardía 1 a 2 meses después. Esta dermatosis se resuelve por completo en la cuarta semana a pesar de continuar el tratamiento.

Por lo cual es importante conocer que no se necesita la supresión del fármaco para que se produzca la resolución completa de las lesiones.

Algunos trabajos describen un patrón histológico con una foliculitis neutrofílica superficial, en el cual existe un denso infiltrado neutrofílico monomorfo predominantemente alrededor del infundíbulo, en ocasiones se observan microabscesos y células gigantes multinucleadas, puede existir un infiltrado linfocitocitario. La glándula sebácea no se encuentra afectada. Se puede encontrar capa córnea adelgazada que pierde su aspecto en cesta de mimbre más compacta y eosinofílica, con ocasionales focos de paraqueratosis(5).

Los cultivos generalmente son negativos; en algunos casos se aísla *Staphylococcus aureus*, *P.acnes* y *Malassezia furfur*(6).

El Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos clasifica la severidad de este cuadro causado por los "IFCE" en cuatro grados 1,7.

La mayoría de las erupciones corresponden a los grados 1 o 2, la incidencia de presentación de los grados 3 o 4 es del 5 -38%1. La severidad de esta erupción no está asociada con los antecedentes de acné. Se ha propuesto que la incidencia y severidad de la erupción al erlotinib se correlaciona con la respuesta tumoral. No todos los pacientes con respuesta tumoral tienen esta dermatosis, ni todos los que la presentan tienen respuesta tumoral.

En términos generales los pacientes sin erupción son los que tienen peor pronóstico. En relación al manejo de esta dermatosis, se recomienda evitar la foto exposición, la temperatura excesiva y la humedad.

Entre las opciones terapéuticas tópicas, están los antibióticos tales como ácido fusídico, eritromicina, clindamicina, metronidazol; los retinoides y el pimecrolimus, con resultados variables.

Como medicación oral se han propuesto ciclos cortos de tetraciclinas, amoxicilina más clavulánico o cefalosporinas.

Las tetraciclinas orales (500 mg/ día) representan una buena opción, aunque no está bien definida la duración del tratamiento.

La doxiciclina en una dosis de 100 mg/día, al igual que la minociclina 100 mg/día suele controlar bien

las lesiones papulosas y pustulosas, sin hacer desaparecer el eritema por completo^{8,9}.

El mecanismo de acción de las tetraciclinas probablemente sea debido a sus propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas. La isotretinoína oral (0.5-1 mg/kg/ día) se está utilizando con buenos resultados⁸. Otros efectos adversos descritos son xerodermia, prurito de intensidad variable, en cara, tronco, extremidades superiores, inferiores y dedos, aparece tras 20 días de tratamiento. Alteraciones del pelo: alopecia, enlentecimiento del crecimiento de la barba, y aparición de vello facial en las mujeres.

Fisuras en los dedos. Úlceras o erosiones orales de pequeño tamaño localizadas en la mucosa oral y en fosas nasales, en ocasiones con epistaxis.¹⁰

CONCLUSIÓN

Comunicamos un caso de erupción rosácea-simil secundaria a erlotinib cuyo manejo no necesitó la suspensión del fármaco. Resaltamos la necesidad de valoración riesgo/beneficio dado que la mayoría de estos pacientes son los que más se están beneficiando Cuadro I con el tratamiento antineoplásico.

Bibliografía

1. Hu J.C.; Sadeghi P.; Pinter-Brown L. y col.: Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J. Am. Acad Dermatol* 2007; Vol 52 :121.
2. Segal S.; Cutler V.: Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Annals of Oncology* 2005;16:1425-1433.
3. Marini M.; Noriega G.; Galimberti D.; Marini M.: Rosácea simil, secundaria a erlotinib. *Act Therap Dermatol* 2007;30:20.
4. Cowen E.: Epidermal growth factor receptor inhibitors: A new era of drug reactions in a new era of cancer therapy. *J. Am. Acad. a silver Lining? J Clin Oncol* 2005: 23:5235-5246.
6. Cuetara M.S.; Aguilar A.; Martín L. y col.: Erlotinib associated with rosacea-like folliculitis and *Malassezia sympodialis*. *Br J Dermatol* 2006;155:477-500.
7. Guhl G.; Gonzalez A.; Dauden E.: Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(5):296-310.
8. DeWitt C.; Siroy A.; Stone S.: Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56: 500-5.
9. Journagan S.; Obadiah J.: An acneiform eruption due to erlotinib: prognostic implications and management. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 358-9.
10. Rodríguez I.; Ginarte Val M.; Peteiro C.; Toribio J.: Acneiform eruption in patients treated with epidermal growth factor receptor inhibitors: a study of four cases. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(3):136-140 *Dermatol* 2007; Vol 56 :514-75. Perez-Soler R.; Saltz L.: Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: Is there