

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i6.10196>

Reacciones adversas cutáneas con inhibidores anti-CTLA-4

Adverse cutaneous reactions with anti-CTLA-4 inhibitors.

Yuriria Asbel Gálvez Juárez,¹ María Teresa de Jesús Vega González,² Ana María Armenta Ayala³

Resumen

ANTECEDENTES: Los efectos adversos asociados con la administración de inhibidores anti-CTLA-4 afectan diversos aparatos y sistemas, como el hígado y tubo gastrointestinal. La manifestación clínica que el paciente tendrá es incierta y depende de numerosos factores, entre los que destacan el perfil de citocinas y HLA.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 36 años en tratamiento por melanoma metastásico que tuvo una reacción cutánea al ipilimumab tratada exitosamente.

CONCLUSIONES: La toxicidad a la piel con ipilimumab es la más frecuente y es dosis-dependiente; se espera que ocurra 20 a 40 días después del inicio de su administración. En caso de que los efectos adversos sean muy sintomáticos o que afecten más del 30% de la superficie corporal total puede suspenderse su administración para reiniciar el tratamiento después de dos semanas.

PALABRAS CLAVE: Ipilimumab; inhibidores anti-CTLA-4; toxicidad a la piel.

Abstract

BACKGROUND: The adverse effects associated with the administration of anti-CTLA-4 inhibitors occur in several organs, such as the liver and gastrointestinal tract. The clinical manifestation that the patient will develop is uncertain and depends on numerous factors, among which are the cytokine and HLA profile.

CLINICAL CASE: A 36-year-old female patient who developed a cutaneous reaction secondary to ipilimumab who was treated successfully is described.

CONCLUSIONS: Skin toxicity with ipilimumab is the most frequent adverse effect and it is dose-dependent, its presence is expected 20 to 40 days after its administration. If the adverse effects are very symptomatic or affect more than 30% of the total body surface, it can be suspended to restart treatment after 2 weeks, depending on the clinical outcomes

KEYWORDS: Ipilimumab; Anti-CTLA-4 inhibitors; Skin toxicity.

¹ Dermatóloga. Práctica privada

² Jefa del Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

³ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México.

Recibido: abril 2023

Aceptado: abril 2023

Correspondencia

Yuriria Asbel Gálvez Juárez
yuriria.derma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gálvez-Juárez YA, Vega-González MTJ, Armenta-Ayala AM. Reacciones adversas cutáneas con inhibidores anti-CTLA-4. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (6): 823-828.

ANTECEDENTES

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano cuyo mecanismo de acción es bloquear los receptores CTLA-4 de los linfocitos T CD8+. Estos receptores funcionan como reguladores de la respuesta inmunitaria. Las células dendríticas presentan antígenos tumorales a los linfocitos T CD8+, que reconocen y eliminan células potencialmente malignas que expresen tales péptidos. De igual manera, la interacción de CD80 y CD86 con el receptor CTLA-4 permite la inhibición de los linfocitos T CD8+, con lo que el principal mecanismo de protección inmunitaria contra las células tumorales es inhibido. El ipilimumab bloquea los receptores CTLA-4, al mismo tiempo, deja de competir con el receptor CD28 del linfocito T CD8+, lo que permite que CD80 y CD86 se unan y coestimulen la actividad antitumoral.¹

La vía de administración de ipilimumab es intravenosa, a través de una línea con un filtro de baja unión a proteínas para minimizar la pérdida de proteínas del medicamento, por un periodo de 30 a 90 minutos. No debe administrarse con otros fármacos.²

Sus indicaciones son diversas; originalmente fue aprobada por la FDA en 2011 para el tratamiento del melanoma metastásico o irresecable;³ otras indicaciones incluyen carcinoma de células renales,⁴ cáncer colorrectal metastásico,⁵ carcinoma hepatocelular previamente tratado con sorafenib,⁶ mesotelioma pleural maligno irresecable, cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico recurrente o que expresa PD-L1. Con la finalidad de incrementar el porcentaje de pacientes que responden a este medicamento se administra en combinación con anticuerpos contra PD-1 (nivolumab).⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años que recibió el primer ciclo de nivolumab más ipilimumab

por melanoma metastásico. Un mes posterior a la administración de ambos fármacos manifestó una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades, bilateral con tendencia a la simetría, caracterizada por placas conformadas por máculas y pápulas eritematosas, sin ningún otro antecedente. Se inició tratamiento con clobetasol con reducción de la dosis, con lo que se observó mejoría a los 15 días, en tratamiento combinado con loratadina 10 mg cada 12 horas y emoliente tópico por razón necesaria. **Figura 1**

DISCUSIÓN

Efectos adversos dermatológicos

La toxicidad a la piel se reporta en el 48 al 64%⁸ de los pacientes en tratamiento con ipilimumab, con incidencia mayor a dos veces si se compara con los efectos asociados con otros inhibidores de control inmunitario, como los antiPD1 o antiPDL1. Su toxicidad es dependiente de la dosis y, por lo general, reversible. La dosis a la que hay mayor probabilidad de efectos adversos cutáneos



Figura 1. Dermatitis maculopapular por ipilimumab.

es de 10 mg/kg cada 3 semanas en el 90% de los casos. A pesar de que suele afectar otros órganos, la toxicidad cutánea es la primera manifestación y la más frecuente. Sobreviene a partir de los 21 a 42 días posteriores al inicio del tratamiento, aunque también puede aparecer después. Administrada en monoterapia, el 61% de los pacientes muestran manifestaciones en la piel.

La forma de manifestación más frecuente es con una dermatosis maculopapular, en el 60% de los casos. Afecta principalmente el tronco y las extremidades en regiones extensoras y, en ocasiones, suelen tener un patrón reticular. Es raro, pero puede afectar la región palmo-plantar, la piel cabelluda o la cara. Se acompaña generalmente de prurito y puede aparecer desde tres días posteriores a la administración del fármaco hasta tres semanas después. En el caso particular del ipilimumab, el tiempo medio es de cinco a nueve semanas.⁹ Otra manifestación es la que semeja liquen plano en el tronco y las extremidades, aunque también puede afectar la mucosa oral y genital.

La segunda manifestación más frecuente es el prurito, que ocurre en menos del 30% de los casos. Puede aparecer sin asociación con alguna dermatosis o con xerosis.⁹ **Figura 2**

Entre las manifestaciones menos reportadas está el vitíligo, también denominado hipopigmentación parecida a vitíligo asociada con melanoma (**Figura 2**).¹⁰ Tal efecto se reporta en el 11% de los pacientes en tratamiento con ipilimumab; se relaciona con respuesta adecuada al tratamiento y afecta zonas fotoexpuestas, generalmente sin antecedente personal o heredo-familiar de vitíligo. Se manifiesta después de tres semanas¹¹ y, en ocasiones, afecta la periferia del melanoma o de los nevos melanocíticos. Otro fenómeno asociado es la regresión de nevos melanocíticos. Lo anterior se explica porque pueden compartir antígenos con el melanoma primario. Este efecto no se revierte después de suspender el fármaco.¹²



Figura 2. Xerosis y vitíligo en un paciente tratado con anti-CTLA-4, un mes después de iniciado el tratamiento.

De forma menos frecuente se reporta la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de Stevens-Johnson después de semanas a meses de iniciado el tratamiento. Otra manifestación reportada con menos frecuencia es la dermatomiositis.¹³

La alopecia se reporta en el 1 al 2% de los casos. Una de las hipótesis de su aparición es la pérdida del privilegio inmunitario del folículo piloso. Este efecto adverso ocurre en menor proporción cuando se relaciona con inhibidores de CTLA-4 si se compara con terapia anti-PD1 y anti-PD-L1.¹⁴ Puede ocurrir con el tratamiento en monoterapia con ipilimumab o en combinación con otros fármacos a partir de las 6 semanas de administración o, incluso, 3 a 17 meses después de su administración.¹⁵

En un artículo de revisión, Antoury y colaboradores¹⁴ describieron las características de la alopecia en pacientes en tratamiento con inhibidores de control inmunitario. Clínicamente era imposible distinguirla de alopecia areata; la mayoría de los pacientes fueron tratados con corticosteroides tópicos y el recrecimiento del pelo se reportó en el 69% de los casos. El único caso asociado con el tratamiento con ipilimu-

mab fue alopecia universalis, persistente tras dos meses de seguimiento, y se desconoce si recibió tratamiento contra esta reacción adversa.¹⁶

Los hallazgos histológicos son los comunes en las reacciones por hipersensibilidad debido a otras causas, como espongiosis, eosinófilos en la dermis superficial e infiltrado linfocítico leve. Existe predominio de linfocitos TCD4 y linfocitos T reguladores. En el **Cuadro 1** se enlistan algunas manifestaciones clínicas relacionadas con las alteraciones histopatológicas asociadas.

Otro anticuerpo anti-CTLA-4 es tremelimumab; los principales efectos dermatológicos son dermatosis y prurito en el 31% de los casos.

Las manifestaciones en la piel asociadas se resumen en el **Cuadro 1** con su tiempo de aparición y los hallazgos histológicos descritos en la bibliografía.

El grado de toxicidad se clasifica según el porcentaje de superficie corporal afectada y se resume en el **Cuadro 2**.

Tratamiento

Las manifestaciones dermatológicas secundarias a anti-CTLA-4 son reversibles si se proporciona el tratamiento adecuado. En el caso particular de ipilimumab, de acuerdo con una revisión sistemática, la aparición de cualquier dermatosis relacionada con ipilimumab fue del 24.3%.¹⁷ El 17.8% de los pacientes en tratamiento con ipilimumab tuvieron reacciones adversas grado 3 o 4. El tiempo de aparición es de 3 a 4 semanas con tiempo medio de 17.3 semanas.¹⁸

El tratamiento está dirigido a disminuir la morbilidad causada por el prurito asociado o no con la dermatosis del paciente. El tratamiento con corticosteroides tópicos de los pacientes con

Cuadro 1. Manifestaciones en la piel, hallazgos histológicos y tiempo de aparición de las reacciones adversas cutáneas por inhibidores anti-CTLA-4

Manifestación clínica	Hallazgos histológicos	Tiempo de inicio
Dermatosis maculopapular	Dermatitis superficial perivascular con ocasional presencia de eosinófilos. Menos frecuente, paraqueratosis, exocitosis, espongiosis en la dermis papilar	Tres días-tres semanas
Dermatosis que semeja liquen plano o pústulas	Dermatitis de interfaz liquenoide. Edema o hendidura subepidérmica. Infiltrado con predominio de linfocitos TCD8	Doce semanas
Necrolisis epidérmica tóxica-síndrome de Stevens-Johnson	Necrosis de epidermis, dermatitis de interfaz, separación dermoepidérmica, vasculitis leucocitoclástica	Semanas a meses
Dermatosis papular o con placas pápulo-vesiculares	Acantólisis, que semeja enfermedad de Grover. Dermatitis granulomatosa: infiltrado histiocítico intersticial, escasos linfocitos	
Pápulas, o nódulos que pueden confluir	Dermatitis granulomatosa sarcoidal: histiocitos epiteloideos con escasos linfocitos en la dermis	Un mes
Eritema nodoso	Paniculitis mixta con engrosamiento de los septos fibrosos	Nueve semanas-diez meses
Pioderma gangrenoso	Úlcera con infiltrado neutrofílico	Dieciséis semanas
Alopecia areata, alopecia universalis	Infiltrado linfocítico peribulbar	Seis semanas-17 meses
Vitíligo	Infiltrado linfocítico de predominio TCD8	Tres semanas
Dermatomiositis	No reportado	

Cuadro 2. Clasificación de la severidad de la reacción

Grado	Características
1	Afectación en menos del 10% de la superficie corporal total con o sin síntomas (prurito, dolor urente, tirantez)
2	Dermatosis que afecta del 10 al 30% de la superficie corporal total con o sin síntomas (prurito, dolor urente, tirantez); o que limite la calidad instrumental de la vida diaria o afecte más del 30% de la superficie corporal total con o sin síntomas leves sin limitar la calidad de las actividades de la vida diaria
3	Dermatosis que afecta más del 30% de la superficie corporal total con síntomas moderados o severos; limitación de las actividades de la vida diaria
4	Consecuencias que amenacen la vida, que requieran intervención urgente

La clasificación de la severidad de la reacción se determinará con base en los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos de los Institutos Nacionales de Cáncer (NCI-CTCAE), cuya versión más reciente es la 5.0.

dermatosis grado 2 generó alivio completo o disminución a grado 1 en el 81% de los casos, mientras que 6 de 7 pacientes que requirieron tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis altas tuvieron alivio completo posterior a 15.6 semanas de tratamiento.¹⁹ Como parte del tratamiento coadyuvante contra el prurito puede administrarse hidroxicina o difenhidramina; en caso de que no sea suficiente para mitigar este efecto, pueden darse antihistamínicos a dosis altas o corticosteroides sistémicos, así como agonistas del ácido gamma aminobutírico.

Si el grado de severidad es 1 y 2 el tratamiento indicado es con corticosteroides tópicos y antihistamínicos, y el seguimiento del paciente será cada una o dos semanas. Los pacientes con grados 3 y 4 requerirán tratamiento sistémico con corticosteroides de 1 a 2 mg/kg al día y suspender la administración de ipilimumab de forma permanente o temporal, según cada caso, para disminuir la severidad de la reacción a grado 1 o 2. En el caso de severidad grado 4, el inicio de reducción de la dosis del corticosteroide se dictaminará cuando la dermatosis sea grado 1 o no haya evidencia a la exploración física; se recomienda reducción de la dosis durante un mes.¹⁹

REFERENCIAS

- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood* 2018; 131 (1): 58-67. doi:10.1182/blood-2017-06-741033
- Momtaz P, Park V, Panageas KS, et al. Safety of Infusing Ipilimumab Over 30 Minutes. *J Clin Oncol* 2015; 33 (30): 3454-8. doi: 10.1200/JCO.2015.61.0030
- Letendre P, Monga V, Milhem M, Zakharia Y. Ipilimumab: from preclinical development to future clinical perspectives in melanoma. *Future Oncol* 2017; 13 (7): 625-636. doi:10.2217/fon-2016-0385
- Monteiro FSM, Soares A, Debiassi M, et al. First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in the immunoncology era: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18 (4): 244-251.e4. doi:10.1016/j.clgc.2020.02.012
- Thomas J, Leal A, Overman MJ. Clinical development of immunotherapy for deficient mismatch repair colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020; 19 (2): 73-81. doi:10.1016/j.clcc.2020.02.002
- Kudo M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology* 2017; 93 Suppl 1: 147-159. doi:10.1159/000481245
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2018; 415-436.
- Ellis SR, Vierra AT, Millsop JW, et al. Dermatologic toxicities to immune checkpoint inhibitor therapy: A review of histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (4): 1130-1143. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.105
- Ibrahim RA, Berman DM, de Pril V, Humphrey W, et al. Ipilimumab safety profile: summary of findings from completed trials in advanced melanoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): 8583.
- Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et al. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (2): 221-238. doi:10.1016/j.jaad.2014.07.033
- Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (1): 161-169. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.035

12. De Golian E, Kwong BY, Swetter SM, et al. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Op Oncol* 2016; 17 (11): 57. <https://doi.org/10.1007/s11864-016-0434-0>
13. Sheik Ali S, Goddard AL, Luke JJ, et al. Drug-associated dermatomyositis following ipilimumab therapy: a novel immune-mediated adverse event associated with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 blockade. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (2): 195-199. doi:10.1001/jama-dermatol.2014.2233
14. Antoury L, Maloney NJ, Bach DQ, et al. Alopecia areata as an immune-related adverse event of immune checkpoint inhibitors: A review. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e14171. doi:10.1111/dth.14171
15. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol* 2017; 176 (6): 1649-1652. doi:10.1111/bjd.15237
16. Jaber SH, Cowen EW, Haworth LR, et al. Skin reactions in a subset of patients with stage IV melanoma treated with anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 monoclonal antibody as a single agent. *Arch Dermatol* 2006; 142 (2): 166-172. doi:10.1001/archderm.142.2.166
17. Minkis K, Garden BC, Wu S, et al. The risk of rash associated with ipilimumab in patients with cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69 (3): e121-e128. doi:10.1016/j.jaad.2012.12.963
18. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2012; 30 (21): 2691-2697. doi:10.1200/JCO.2012.41.6750
19. Lacouture ME, Wolchok JD, Yosipovitch G, et al. Ipilimumab in patients with cancer and the management of dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (1): 161-169. doi:10.1016/j.jaad.2014.02.035

