

## Reacción acneiforme por administración de erlotinib

### *Acneiform reaction due to erlotinib administration.*

Rocío Fernández-Cabello,<sup>1</sup> Adalid Yakelin Morales-Miranda,<sup>2</sup> María de Lourdes Morales-Trujillo<sup>3</sup>

#### Resumen

Los fármacos inhibidores del factor de crecimiento epidérmico son terapias dirigidas antineoplásicas que se han prescrito desde hace 20 años, mismas que tienen ventajas respecto a las terapias tradicionales porque son mejor toleradas; sin embargo, por la diana terapéutica producirán manifestaciones cutáneas importantes. Se comunica el caso de una paciente de 72 años de edad diagnosticada con adenocarcinoma pulmonar EGFR positivo estadio IV en tratamiento paliativo con erlotinib a dosis de 100 mg diarios, que tuvo reacción acneiforme diseminada, tricomegalia en cejas y pestañas, hipertrichosis en el labio superior y el mentón y paroniquia en el segundo orjejo derecho, que fue tratada con tetraciclinas sistémicas durante seis semanas, ácido fusídico e hidrocortisona durante 15 días, con buena respuesta clínica, por lo que pudo continuar con la terapia antineoplásica sin necesidad de suspenderla.

**PALABRAS CLAVE:** Inhibidores de factor de crecimiento epidérmico; erlotinib; tetraciclinas.

#### Abstract

*Epidermal growth factor inhibitors are antineoplastic targeted therapies, which have been prescribed for 20 years, which have advantages over traditional therapies, since they are better tolerated; however, by the therapeutic target it will produce important cutaneous manifestations. This paper reports the case of a 72-year-old female patient diagnosed with pulmonary adenocarcinoma stage IV EGFR positive in palliative treatment with erlotinib 100 mg daily, which presented disseminated acneiform reaction, tricomegaly in eyebrows and eyelashes, hypertrichosis in upper lip and chin and paronychia in second right toe, which was treated with systemic tetracyclines for 6 weeks, fusidic acid and hydrocortisone for 15 days, with good clinical response. So she could continue with antineoplastic therapy without the need for suspension.*

**KEYWORDS:** Epidermal growth factor inhibitors; Erlotinib; Tetracycline.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Dermatología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Médico adscrito de la subsección de Dermatología.

<sup>3</sup> Jefa de la subsección de Dermatología. Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México.

**Recibido:** marzo 2018

**Aceptado:** abril 2018

#### Correspondencia

Rocío Fernández Cabello  
chiofdez58@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Fernández-Cabello R, Morales-Miranda AY, Morales-Trujillo ML. Reacción acneiforme por administración de erlotinib. Dermatol Rev Mex. 2019 marzo-abril;63(2):179-184.

## ANTECEDENTES

Los fármacos inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico son terapias dirigidas diseñadas para bloquear procesos específicos en las células cancerosas, mejor toleradas que los fármacos quimioterapéuticos convencionales, bloquean señales de transducción necesarias para la proliferación celular, migración y angiogénesis de las células tumorales. Debido a su diana patológica terapéutica producen reacciones cutáneas muy comunes, porque también hay moléculas objetivo en la piel. Estas manifestaciones son conocidas como síndrome PRIDE (Erupción **P**apulopustular, **P**aroniquia, **C**ambios **R**egulatorios en el pelo, **P**rurito [*Itching*], **X**erosis **D**ryness, producidas por inhibidores del receptor del factor de crecimiento **E**pidérmico).<sup>1</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 72 años de edad, originaria de Michoacán, residente del Estado de México, ama de casa, sin escolaridad, con antecedentes patológicos de diabetes mellitus tipo 2 desde 2005 en control y adenocarcinoma pulmonar EGFR positivo estadio IV, diagnosticado desde enero de 2017 y tratada de manera paliativa con erlotinib a dosis de 100 mg diarios, que inició en marzo de ese mismo año. Fue referida por el servicio de Oncología por dermatosis diseminada que afectaba la región centrofacial, el tórax superior, el abdomen, la región occipital de la piel cabelluda y la parte superior de la espalda constituida por numerosas pápulas y pústulas agrupadas, de base eritematosa; en la piel cabelluda eran perifoliculares, con costra hemática y mielicérica, tricomegalia en cejas y pestañas e hipertrichosis en el labio superior y el mentón, paroniquia en el segundo orjejo derecho (**Figura 1**), que inició a las dos semanas de administración del inhibidor de tirosina cinasa. El estudio histopatológico

con tinción hematoxilina y eosina evidenció aplanamiento de procesos interpapilares en la epidermis, infiltrado pleomórfico de predominio linfocitario perifolicular superficial y profundo, con algunos eosinófilos y neutrófilos y extravasación de eritrocitos (**Figura 2**), fue tratada con hidrocortisona tópica una vez al día durante 10 días con poco alivio, por lo que se cambió esquema de tratamiento por doxiciclina 100 mg/d durante seis semanas, fomentos de agua de vegeto, ácido fusídico/hidrocortisona en crema dos veces al día durante 15 días, con lo que mostró alivio de la dermatosis después de un mes (**Figura 3**).

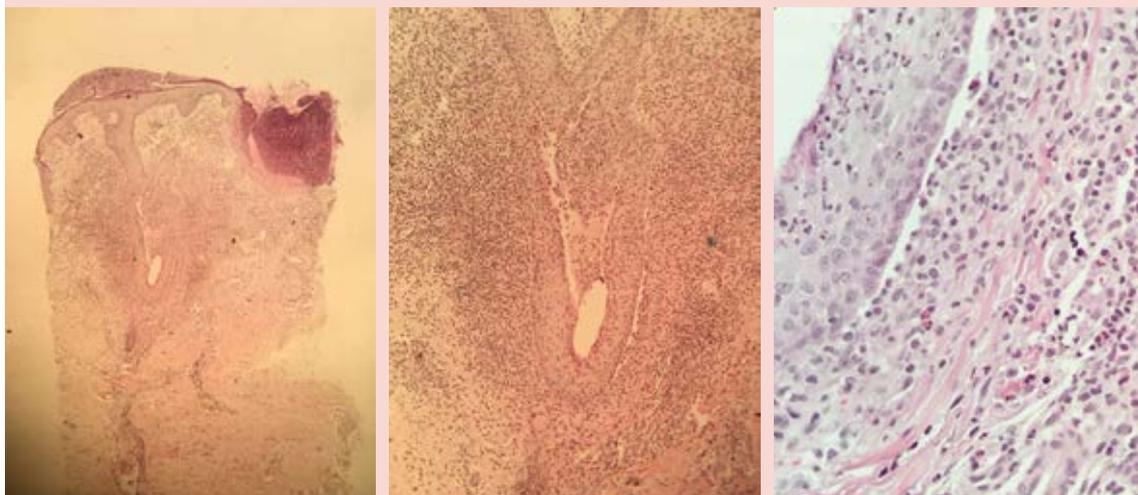
## DISCUSIÓN

Los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden ser inhibidos por los anticuerpos monoclonales como cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) y panitumab (Vectibix<sup>®</sup>) y por pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina cinasa como erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) y gefitinib (Iressa<sup>®</sup>).<sup>2</sup> Los anticuerpos monoclonales actúan inhibiendo vías de señalización, se prescribe en cáncer colorrectal no resecable metastásico y de células escamosas en la cabeza y el cuello, los inhibidores de tirosina cinasa se unen de manera intracelular a la porción del EGFR y se prescriben como monoterapia en tumores de pulmón de células no pequeñas, cáncer pancreático en situación paliativa y cáncer de mama.<sup>3-7</sup>

Los receptores del factor de crecimiento epidérmico se encuentran en cualquier tejido epitelial, en la capa basal de la epidermis, glándulas sudoríparas y folículos pilosos, la inhibición de estos receptores resulta en proliferación anormal, migración y diferenciación de las células objetivo y la consecuente ruptura de la integridad de la piel y el reclutamiento de células inflamatorias. En la mayoría de los pacientes estos efectos son moderados y tratables, pero la toxicidad mo-



**Figura 1.** Aspecto general de la dermatosis. **A.** Tricomegalia e hipertrichosis. **B y C.** Reacción acneiforme. **D.** Paroniquia.



**Figura 2.** Estudio histopatológico. Aplanamiento de procesos interpapilares en la epidermis, infiltrado pleomórfico de predominio linfohistiocitario perifolicular superficial y profundo, con eosinófilos y neutrófilos y extravasación de eritrocitos.

derada o severa que lleva a la modificación o interrupción de la dosis ocurre en cerca de 65 a 90% de los pacientes,<sup>1</sup> lo que puede condicionar disminución de la calidad de vida e incluso la suspensión del tratamiento antineoplásico. Estas manifestaciones cutáneas consisten en reacción acneiforme (50-100%), anomalías en el crecimiento del cabello y pestañas (21%), prurito (12-16%) y paroniquia (12-16%).<sup>8</sup>

#### Reacción acneiforme

Ocurre principalmente con gefitinib (24-62%), erlotinib (49-67%) y cetuximab (75-91%),<sup>3,9</sup> es la más común de las reacciones adversas. Afecta las áreas seboreicas, incluso puede afectar todo el cuerpo, sin afectar las palmas, las plantas y las mucosas. Las lesiones son pápulas, nódulos y pústulas que pueden simular acné, pero sin



**Figura 3.** Evolución clínica antes (A) y después de tratamiento con doxiciclina (B).

comedones. Es dependiente de la dosis, aparece en la primera a la segunda semana de iniciar el antineoplásico, con pico en la tercera a cuarta semanas.

En términos histológicos, se identifica con la existencia de dos patrones inflamatorios, infundibulitis y foliculitis, que mostrarán un infiltrado inflamatorio mixto con neutrófilos y eosinófilos.

El tratamiento está en relación con la escala de clasificación de trastornos de la piel y tejido subcutáneo NCTI-NCTAE versión 4.0, que los divide en cinco grados. Grado 1: pápulas, pústulas o ambas que afectan menos de 10% de la superficie corporal concomitantes o no con síntomas de prurito o sensibilidad. Grado 2: pápulas, pústulas o ambas que afectan 10 a 30% de la superficie corporal concomitantes o no con síntomas de prurito o sensibilidad; efecto psicológico: limita las actividades de la vida diaria. Grado 3: pápulas, pústulas o ambas que afectan más de 30% de la superficie corporal concomitantes o no con síntomas de prurito

o sensibilidad, limitando las actividades de la vida diaria de autocuidado, se relacionan con sobreinfección local. Grado 4: cubre cualquier porcentaje de la superficie corporal concomitante o no con prurito o sensibilidad; se relaciona con sobreinfección severa: consecuencia que amenaza la vida. Grado 5: muerte.

El diagnóstico diferencial se establece principalmente con acné esteroideo, por lo que debe interrogarse acerca de la administración de corticosteroides sistémicos, así como dermatosis de base, como acné vulgar, rosácea y dermatitis seborreica.

#### Paroniquia

Es la segunda reacción más frecuente, se manifiesta principalmente en los primeros dedos. En términos histológicos, se observa tejido de granulación e infiltrado inflamatorio difuso con células plasmáticas, linfocitos y algunos neutrófilos dentro de un estroma edematoso, no hay proceso inflamatorio. La fragilidad en la piel condiciona retención y penetración de fragmentos de la lámina ungueal o descamación en los tejidos periungueales llevando a reacción de cuerpo extraño. Sobreviene en la cuarta a octava semanas de inicio del antineoplásico.<sup>2</sup>

#### Anormalidades en el crecimiento del cabello

Se observa alopecia y disminución del crecimiento en la piel cabelluda, pero con hipertrichosis y tricomegalia en el pelo de la cara y pestañas. Éstos ocurrirán debido a que los receptores del factor de crecimiento epidérmico se localizan en la vaina radicular externa del folículo del cabello y junto con otros factores regula la orientación, el crecimiento y ciclo del cabello, además de que este receptor es requerido en la progresión de anágeno a catágeno. El crecimiento normal empezará al mes de suspender el tratamiento antineoplásico.<sup>2,10</sup>

### Prurito

Ocurre en 50% de los pacientes, tiene gran repercusión en la calidad de vida, se recomienda la administración de antihistamínicos sistémicos, antidepressivos tricíclicos y análogos del ácido gamma aminobutírico.<sup>2</sup>

### Xerosis

Afecta a 35% de los pacientes, se debe a diferenciación anormal de los queratinocitos, disminución de la loricrina epidérmica y, como consecuencia, disminución de la retención de la hidratación.<sup>2</sup>

El tratamiento debe basarse en cuidados generales de la piel como medidas preventivas que incluyen el uso de sustitutos de jabón, aplicación de hidratantes o productos de cuidados de la piel con urea sin fragancias, evitar el estrés mecánico de la piel, así como lavado frecuente de manos, duchas prolongadas y frecuentes; incluso se recomienda la aplicación de fitomenadiona tópica (vitamina K1), porque estabiliza la fosforilación de EGFR y mejora el contenido de agua en el estrato córneo.

En caso de toxicidad leve (grado 1) no requiere intervención, pero puede administrarse hidrocortisona en crema a 1 o 2.5% o clindamicina en gel 1%.

En caso de toxicidad moderada, además de las recomendaciones previas, agregar doxiciclina (100 mg 2 veces al día) o minociclina (100 mg 2 veces al día), por su efecto antiinflamatorio. No debe modificarse la dosis de los inhibidores EGFR.

Si no se logra respuesta adecuada a la terapia previa, puede agregarse un bolo de metilprednisolona, además de realizar algunos estudios complementarios como un cultivo de las lesiones,<sup>8</sup> para detectar sobreinfecciones bacterianas.

Si la toxicidad no se reduce en dos a cuatro semanas, debe interrumpirse la administración de inhibidores de EGFR.

Dika y Patrizi realizaron un ensayo clínico con distribución al azar no cegado, con 147 pacientes que recibían terapia con erlotinib 150 mg diarios, los dividieron en 2 grupos: el grupo de doxiciclina (73 pacientes), que recibió 100 mg diarios y el grupo control (74 pacientes); se evaluó a los pacientes a 14 y 28 días y 2, 4 y 7 meses, observando mayor tolerancia del erlotinib en el grupo de doxiciclina, además de la reducción de la intensidad de la foliculitis y otras lesiones.<sup>11</sup>

Shinohara, mediante un estudio de cohorte, retrospectivo y longitudinal (de agosto de 2011 a junio de 2013), evaluó la eficacia del tratamiento profiláctico con minociclina contra la toxicidad de piel inducida por erlotinib comparada con grupo diferido de minociclina; los pacientes tenían cáncer pancreático, por lo que eran tratados con erlotinib; los autores concluyeron que el tratamiento con minociclina profiláctica oral redujo significativamente la incidencia de erupción acneiforme.<sup>12</sup>

### CONCLUSIÓN

Es importante proporcionar las medidas generales de la piel, incluidas medidas preventivas de la toxicidad cutánea relacionada con la administración de inhibidores de EGFR; debe considerarse la administración de minociclina o doxiciclina profiláctica,<sup>6</sup> así como el manejo conjunto con el servicio de Oncología para mejorar la calidad y el tiempo de supervivencia de este grupo de pacientes y evitar la suspensión de las terapias dirigidas antineoplásicas.

### REFERENCIAS

1. Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part

- II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):217. e1217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013.
2. Fabbrocini G, Panariello L, Caro G, Cacciapuoti S. Acneiform rash induced by EGFR inhibitors: Review of the literature and new insights. *Skin Appendage Disord* 2015;1(1):31-7. doi: 10.1159/000371821. Epub 2015 Feb 13. Review.
  3. Ong CK, Tan WC, Chan LC, Abdul Razak M. Cutaneous side-effects of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (TKI) in the treatment of lung cancer: description and its management. *Med J Malaysia* 2012;67(2):222-3.
  4. Fiala O, Pesek M, Finek J, Krejci J, Ricar J, Bortlicek Z, Benesova L, Minarik M. Skin rash as useful marker of erlotinib efficacy in NSCLC and its impact on clinical practice. *Neoplasma* 2013;60(1):26-32. doi: 10.4149/neo\_2013\_004.
  5. Chen KL, Lin CC, Cho YT, Yang CW, Sheen YS, Tsai HE, Chu CY. Comparison of skin toxic effects associated with gefitinib, erlotinib, or afatinib treatment for non-small cell lung cancer. *JAMA Dermatol* 2016 Mar;152(3):340-2. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4448.
  6. Miyawaki M, Naoki K, Yoda S, Nakayama S, et al. Erlotinib as second- or third-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Keio Lung Oncology Group Study 001 (KLOG001). *Mol Clin Oncol* 2017 Mar;6(3):409-414. doi: 10.3892/mco.2017.1154.
  7. Gencoglan G, Ceylan C. Two cases of acneiform eruption induced by inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20(5):260-2. Epub 2007 Jul 19.
  8. Motoki T, Mitsuishi T, Kawana S. Erlotinib-induced skin manifestations. *J Dermatol* 2009 Dec;36(12):658-9. doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00727.x.
  9. Akoglu G, Yavuz SO, Metin A. Erlotinib-induced purpuric papulopustular eruption treated with pulsed azithromycin. *Indian J Pharmacol* 2016;48(3):324-6. doi: 10.4103/0253-7613.182887.
  10. Gencoglan G, Ceylan C. Two cases of acneiform eruption induced by inhibitor of epidermal growth factor receptor. *Skin Pharmacol Physiol* 2007;20(5):260-2. Epub 2007 Jul 19.
  11. Dika E, Patrizi A. Prevention of erlotinib-induced folliculitis with doxycycline. *Dermatol Ther* 2017;30(1). doi: 10.1111/dth.12419. Epub 2016 Sep 4.
  12. Shinohara A, Ikeda M, Okuyama H, Kobayashi M, et al. Efficacy of prophylactic minocycline treatment for skin toxicities induced by erlotinib plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer: a retrospective study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(3):221-9. doi: 10.1007/s40257-015-0116-x.

**CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOPATOLOGÍA  
SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso de especialización y residencia en Dermatopatología:

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la Dra. Patricia Mercadillo Pérez, profesora titular del curso universitario de la especialidad en Dermatopatología, Jefa del servicio de Dermatopatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Tel.: 2789-2000 ext. 5632.
3. Anexar a la solicitud currículum vitae.
4. Entrevista con el profesor titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 1 de agosto al 30 de septiembre de 2019.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá duración de dos años, iniciando el 1 de marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de tiempo completo con duración diaria de ocho horas.
7. Se extenderá diploma universitario de la especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.