



Fig. 1. Se aprecia una eritrodermia descamativa severa que lleva a producir erosiones y ulceraciones en la piel.

Exantema severo por erlotinib (Tarceva®)

Sr. Director:

Erlotinib es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Este grupo de fármacos de reciente aparición es utilizado en una variedad de tumores de estirpe epitelial, como mama, pulmón, ovario, cabeza y cuello, cuando fallan los tratamientos convencionales. Han demostrado eficacia y buena tolerancia, pero por la ubicuidad del EGFR en la piel producen una amplia variedad de reacciones cutáneas. Son su efecto secundario más frecuente, tras los gastrointestinales¹.

Un varón de 47 años consultó a nuestro servicio por la aparición de un exantema de 2 semanas de evolución. No presentaba antecedentes de enfermedades dermatológicas. No había tenido fiebre ni otra sintomatología sistémica. Estaba diagnosticado de un carcinoma epidermoide de pulmón T4N0M1, con ascitis y afectación hepática. Se inició tratamiento con quimioterapia convencional con mala tolerancia y elevación de transaminasas, por lo que se decide iniciar tratamiento con erlotinib (Tarceva®) a dosis de 250 mg/día. Al mes del tratamiento comienza, de forma gradual, con la aparición de sequedad, prurito y eritema cutáneo, por lo que acude a la consulta.

En la exploración se apreciaba eritema que afectaba a la totalidad de la superficie corporal, respetando la cara. En las extremidades se añadía una fina descamación superficial, furfurácea, de aspecto eccematoso. En las piernas y los codos presentaba soluciones de continuidad en la piel, en forma de ulceraciones superficiales, de aspecto geográfico cubiertas por costras (fig. 1). No se detectaban adenopatías palpables.

Se tomó biopsia cutánea en la que se apreció hiperqueratosis con paraqueratosis focal y tapones foliculares. En la dermis se observaba dilatación del plexo vascular superficial con un ligero infiltrado linfohistiocitario perivascular. No se observó espongiosis.

Se pautó tratamiento con baños emolientes, hidratación abundante, cremas cicatrizantes y se protegieron con gasas y vendas las zonas de roce de la piel. El paciente mejoró progresivamente en 15 días. Se suprimió el tratamiento con erlotinib.

Erlotinib y los fármacos inhibidores del EGFR presentan múltiples efectos secundarios en la piel. Lo más frecuente y característico es una erupción acneiforme en cara y tronco. Esta erupción es dosis dependiente, tiende a ser máxima a la tercera semana del inicio del tratamiento y va disminuyendo de intensidad sin necesidad de suspenderlo¹⁻⁶. En el caso del erlotinib, esta erupción acneiforme se ha relacionado con mejor respuesta antitumoral⁷.

Un 35% de los pacientes tratados con inhibidores del EGFR presentan, como nuestro paciente, xerosis y exantema. Se produce tras semanas de tratamiento, mínimo veinte días. Puede progresar a un *rash* generalizado de aspecto eccematoso y es muy característica la fragilidad cutánea^{1,3,4}. En ocasiones puede llegar a ser purpúrico².

La histología muestra hallazgos similares a los de nuestro paciente, con tapones de queratina en los folículos, paraqueratosis en ocasiones y una epidermis adelgazada. Estas alteraciones se producen porque el EGFR frena la diferenciación y maduración de los queratinocitos suprabasales, lo que explica la xerosis, la descamación y la fragilidad cutánea. No se encuentra espongiosis (hallazgo típico del ecema)^{3,4}.

La intensidad del exantema se gradúa según los criterios del *Cancer Institute Common Toxicity Criteria* (NCI CTC), aplicables a cualquier fármaco antineoplásico. Consiste en una escala de 4 grados: en el primero hay lesiones sin síntomas, en el grado 2 hay síntomas con una afectación menor del 50% de la superficie corporal, en el grado 3 hay una afectación mayor del 50% de la superficie corporal y en el grado 4 hay eritrodermia descamativa o ulcerativa⁸.

Respecto al tratamiento, se orienta según el grado de afectación. Así, en los tres primeros grados está indicado el manejo con emolientes, fomentos, compresas húmedas, corticoides tópicos si es más severo y antihistamínicos para el prurito. En el grado 4, como el de nuestro caso, está indicado suprimir el tratamiento⁹. Es importante destacar que a diferencia de la mayoría de las toxicodermias, que están causadas por un mecanismo inmunológico, ésta se debe al mecanismo de acción del propio fármaco y, por tanto, el uso de corticoides orales u otros inmunosupresores no está indicado. Este hecho también explica por qué este grupo de fármacos es capaz de producir reacciones cutáneas adversas, como el exantema, la paroniquia, el crecimiento del pelo, etc., meses después de haber iniciado el tratamiento^{1,3,4}.

Las complicaciones más frecuentes de este *rash* son la sobreinfección por herpes o *Staphylococcus aureus*¹⁰. En algunos fármacos de este grupo, como panitumumab y cetuximab, se ha correlacionado este exantema con una mejor respuesta del tumor y una mayor supervivencia. Sin embargo, el desarrollo de un exantema no es indicativo de buena respuesta en todos los casos^{7,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segart S, Tabernero J, Chosidow O, Dirschnka T, Elsner J, Mancini L, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3:599-606.
2. Kurokawa I, Endo K, Hirabayashi M. Purpuric drug eruption possibly due to gefitinib. *Int J Dermatol.* 2005;44:167-8.
3. Lee MW, Seo CW, Kim SW, Yang HJ, Lee HW, Choi J, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa, an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol.* 2004;84:23-6.
4. Gulh G, González-de Arriba A, Dauden E. Epidermal growth factor receptor inhibitors side effects. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:296-310.
5. Nanney LB, Magid M, Stoscheck CM, King LE. Comparison of epidermal growth factor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol.* 1984;83:385-93.
6. Chang GC, Yang TY, Chen KC, Yin MC, Wang RC, Lin YC. Complications of therapy in cancer patients: Case 1. Paroniquia and skin hyperpigmentation induced by gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4646-8.
7. Perez-Soler R. Tarceva associated rash to maximize treatment outcome? *Oncology.* 2003;17:23-8.
8. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with Gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:165-74.
9. Roe E, García Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, Pallares C, Alomar A. Description and management of cutaneous side effects during cetuximab or erlotinib treatment: a prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:429-37.

10. Hannoud S, Rixe O, Bloch J, Le Pelletier F, Lebrun-Vignes B, Doarika A, et al. Skin signs associated with epidermal growth factor inhibitors. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:239-42.

M. Fernández-Guarino^a, P. Garrido López^b,

C. González-García^c y P. Jaén^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Oncología.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.