

# Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo

## Cutaneous manifestations of new oncologic drugs: epidermal growth factor receptor inhibitors and 5-fluorouracil prodrugs

Virginia Mariana González<sup>1</sup>, Alexia Díaz Mathé<sup>2</sup>, Andrea Santos Muñoz<sup>3</sup>, Carlos A. Bas<sup>4</sup>, Federico Cópola<sup>5</sup>, Gabriel Casas<sup>6</sup>, Margarita Larralde<sup>7</sup>

### Resumen

En los últimos años se han incorporado nuevas drogas a la terapéutica del cáncer. Entre ellas se encuentran la capecitabina, una prodroga oral del 5 fluorouracilo (utilizada en cáncer de colon y mama metastáticos), y los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico como el cetuximab y el lapatinib. Estos fármacos tienen alta frecuencia de efectos colaterales cutáneos. La capecitabina produce una reacción en palmas y plantas denominada síndrome mano-pie o eritrodisestesia y pigmentación cutánea. Entre los efectos del cetuximab se incluyen una erupción acneiforme (marcadora de eficacia terapéutica) alteraciones ungueales y del pelo. Se presentan seis pacientes en tratamiento con estas drogas. Cuatro de ellos reciben capecitabina y presentan distintos grados del síndrome mano-pie, distrofia ungueal y aparición eruptiva de lesiones lentiginosas a predominio de palmas y plantas. La histopatología de estas lesiones pigmentarias muestra hiperpigmentación basal con patrón lentiginoso. Los otros dos pacientes reciben cetuximab por adenocarcinoma de colon y presentan, en forma precoz, un brote papulopustuloso folicular a predominio de tronco y extremidad cefálica, característico de los inhibidores del EGFR, y más tardíamente, diversos grados de distrofia ungueal y alteraciones del pelo. El tratamiento de los efectos colaterales de estos fármacos citotáticos no está actualmente estandarizado, y requiere en algunos casos la disminución de la dosis o la suspensión de la droga. Deseamos destacar que es fundamental para el dermatólogo conocer los efectos cutáneos de estas drogas para su correcto diagnóstico y tratamiento, evitando así suspensiones innecesarias de la droga y mejorando la calidad de vida del paciente. Asimismo resaltamos que la lentiginosis eruptiva y el encrespamiento del pelo son poco mencionados en la literatura (Dermatol Argent 2008;14(4):281-287).

**Palabras clave:** cetuximab, capecitabina, factor de crecimiento epidérmico, lentigos eruptivos, reacción acneiforme.

### Abstract

Novel oncologic drugs are currently available for the treatment of solid tumors, with high incidence of dermatologic adverse reactions. Capecitabine is a systemic prodrug of 5 fluorouracil, which is prescribed in metastatic colorectal and breast carcinoma and produces hand-foot syndrome (or erythrodysesthesia) and skin pigmentation. Cetuximab is a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor (EGFR). The skin toxicity includes follicular eruption, paronychia and hair abnormalities. This eruption has been associated with increased survival of the patients. We present 6 patients who are under treatment with these drugs. Four of them take capecitabine as monotherapy or combined with other agents and present several stages of hand-foot disease, nail dystrophy and abrupt appearance of lentiginous lesions on palms and soles. The histopathology of these pigmentary lesions shows basal hyperpigmentation with a lentiginous pattern. The other two patients receive cetuximab for colorectal cancer and present sudden onset of typical acneiform eruption on trunk, face and scalp, and have lately developed several levels of nail dystrophy and hair alterations. The treatment of these cases is symptomatic, not standardized, and only requires diminishing the doses of the drugs in a few cases. Seldom is it necessary to terminate its use. We deem these cases to be important to present since it is necessary for dermatologists to be aware of the existence of these adverse reactions enabling diagnosis and correct management of them. As well we would like to emphasize the description of eruptive lentiginosis and hair abnormalities which are rarely found in current literature (Dermatol Argent 2008;14(4):276-280).

**Key words:** cetuximab, capecitabine, epidermal growth factor, eruptive nevi, acneiform eruption.

**Fecha de recepción:** 23/4/08 | **Fecha de aprobación:** 21/5/08

1. Becaria en Dermatología Oncológica, Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
2. Médica del Curso Superior de Especialistas en Dermatología de la SAD. Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
3. Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.
4. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Alemán.
5. Médico Consultor del Servicio de Oncología del Hospital Alemán.

6. Médico Dermatopatólogo del Hospital Alemán.
7. Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Alemán.

### Correspondencia

Prof. Dra. Margarita Larralde: Acevedo 1070 - (1828) Banfield - Provincia de Buenos Aires - Rep. Argentina. E-mail: maggie@advancedsl.com.ar

## Introducción

En los últimos años se han incorporado nuevas drogas a la terapéutica de diversos tipos de cáncer, las cuales poseen efectos adversos cutáneos específicos. Dentro de este nuevo arsenal se encuentran las terapias target con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (IEGFR) cuyo principal efecto colateral cutáneo es una reacción acneiforme de distinta severidad (**Cuadro 1**). Otras drogas recientemente incorporadas son las prodrogas del 5-fluorouracilo, cuya toxicidad cutánea limitante es el síndrome mano-pie o eritrodisestesia (**Cuadro 2**). Se presentan seis pacientes tratados con estos fármacos, vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital Alemán durante los últimos cinco meses, que presentaron los efectos dermatológicos descritos de estos fármacos, algunos de los cuales han sido poco informados en la literatura.

## Casos Clínicos

### Caso 1

Paciente de sexo masculino, de 59 años, con adenocarcinoma de colon metastásico, en tratamiento con **cetuximab** y **capecitabina**. A los 10 días del inicio de la quimioterapia comienza con una erupción eritemato-papulopustulosa en áreas seboreicas, acompañada de ardor y prurito. La biopsia de una de las pústulas muestra un denso infiltrado inflamatorio neutrofilico en dermis media y profunda, a predominio perifolicular, con destrucción del folículo pilosebáceo. A los 40 días agrega eritema, xerosis y descamación periungueales y formación de granulomas piógenos en varios dedos (**Foto 1**), tricomegalia de cejas y pestañas y encrespamiento del cabello. En palmas y plantas se observa aparición progresiva de lentigos de 2 a 3 mm de diámetro.

Inicia tratamiento con minociclina 100 mg/día, humectación y fotoprotección, con mejoría importante de la reacción acneiforme y del compromiso periungueal.

### Caso 2

Paciente de sexo masculino, de 76 años, con adenocarcinoma de colon metastásico, en tratamiento con irinotecan y **cetuximab**. Luego del primer ciclo presenta la misma erupción folicular (**Foto 2**), xerosis periungueal, estriaciones en uñas y erizamiento del pelo de la región parietal.

El estudio histopatológico de una lesión papulopustulosa demuestra una pústula epidérmica constituida por polimorfonucleares. En otro sector de

**CUADRO 1.** CLASIFICACIONES DE SEVERIDAD DE LA REACCIÓN ACNEIFORME.

	Versión 2	Versión 3
Grado 1	Erupción asintomática.	Sin necesidad de tratamiento.
Grado 2	Lesiones sintomáticas que afectan menos del 50% de la superficie corporal.	Requiere tratamiento.
Grado 3	Afectación de más del 50% de la superficie corporal.	Presencia de dolor, desfiguración, ulceración o descamación.
Grado 4	Eritrodermia exfoliativa.	

**CUADRO 2.** CLASIFICACIONES DE SEVERIDAD DEL SÍNDROME MANO-PIE.

	Clasificación del NCI	Clasificación de la OMS
Grado 1	Eritema, edema, descamación y disestesias que no interfieren con las actividades diarias.	Disestesias y eritema.
Grado 2	Se agrega dolor y leve interferencia con las actividades diarias.	Eritema y edema, dolor al tomar objetos o al caminar.
Grado 3	Presencia de úlceras, ampollas, sangrado.	Se agrega compromiso periungueal y fisuras.
Grado 4	Descamación o dolor severos con importante interferencia en las actividades.	Se agregan ampollas, úlceras y severo dolor que dificulta caminar o usar las manos.



**Foto 1.** Perionychia con granuloma piógeno en índice.

la muestra se constata absceso intrafolicular piloso con destrucción del anexo (**Foto 3**). Inicia tratamiento con corticoides y ácido fusídico tópicos, antihistamínicos sistémicos, humectación y fotoprotección, con mejoría del cuadro.

### Caso 3

Paciente de sexo femenino, de 47 años, en tratamiento con **capecitabi-**



Foto 2. Reacción acneiforme en dorso.

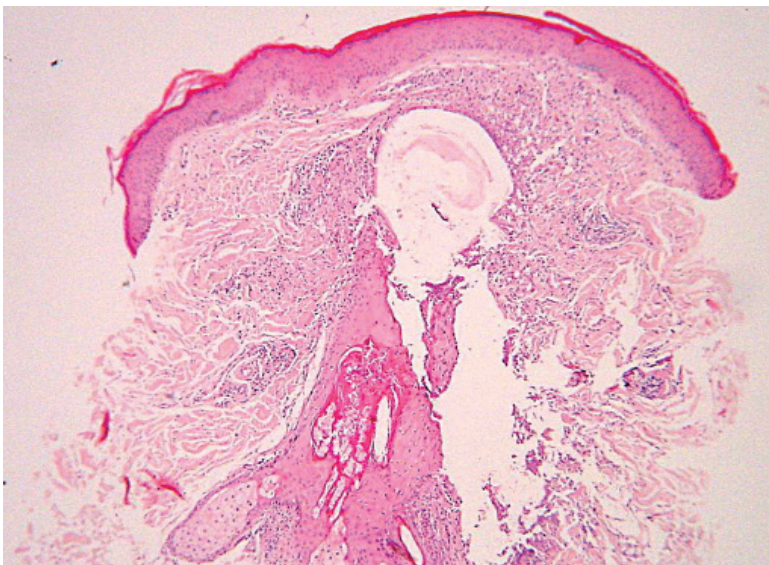


Foto 3. A menor aumento (10x) se observa pústula con destrucción del anexo pilosebáceo.

na y docetaxel por carcinoma mamario metastásico. A los dos meses de iniciada la terapéutica presenta mucositis y eritema, ardor, parestesias y xerosis en palmas y plantas, compatible con síndrome mano-pie grado 2. A los 6 meses agrega onicolisis de manos y pies y aparición brusca de máculas de dos tonos de pardo, de 3 a 9 mm, en las palmas y las plan-

tas (Foto 3). El estudio histopatológico de lesión pigmentaria palmar informó epidermis con moderada acantosis de crestas interpapilares y aumento del número de melanocitos maduros pigmentados, compatible con lentigo simple.

#### Caso 4

Paciente de sexo femenino, de 55 años, con metástasis de carcinoma mamario tratada con **capecitabina** y **lapatinib**. Al mes presenta síndrome mano-pie grado 2 que mejora con medidas de humectación y calzado adecuado. Asimismo se constata la aparición abrupta de lentigos de 2 a 3 mm de diámetro, en tronco y miembros, y otras de hasta 10 mm en palmas y plantas (Foto 5). Se observan algunas lesiones en mucosa palatina. El estudio histopatológico de una lesión palmar fue similar al caso 3 (Foto 6).

#### Caso 5

Paciente de sexo masculino, de 83 años, en tratamiento con **capecitabina** por adenocarcinoma de colon, que presenta hiperpigmentación y queratodemia fisurada en palmas y plantas. Se constata la aparición en los últimos dos meses de máculas pardas de 2 a 10 mm de diámetro en palmas y plantas. El informe histopatológico fue similar a los casos anteriores.

#### Caso 6

Paciente de sexo femenino de 34 años, con metástasis hepáticas de carcinoma de colon en tratamiento con **capecitabina** y bevacizumab. Presentó síndrome mano-pie grado 2-3, que mejoró con humectación y medidas de cuidado general. En el último mes nota aparición de lentigos en palmas y plantas. No se realiza biopsia de piel por negativa de la paciente.

## Discusión

### Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o Erb B-1 / HER1) es una proteína transmembrana de 170 kDa que posee un dominio extracelular, uno transmembrana y un dominio tirosín-quinasa (TK) intracelular. Al unirse a su ligando se produce la activación de una cascada de señales de transducción que regulan la proliferación, maduración, migración, sobrevida y apoptosis celular y la angiogénesis.<sup>1-3</sup> Este receptor se expresa en células normales de varios órganos incluyendo la piel y es responsable de la maduración, diferenciación y sobrevida del queratinoci-

to.<sup>1,4,5</sup> Suele estar sobreexpresado hasta en el 90%<sup>6</sup> de diversas líneas celulares de tumores sólidos.

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (IEGFR) se clasifican en dos grupos:

- **Anticuerpos monoclonales.** Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) es un Ac. quimérico humano-murino aprobado por la FDA en el 2004 para el carcinoma colorrectal metastásico (CRC) refractario o intolerante a otros quimioterápicos, y para el carcinoma escamoso avanzado o metastásico de cabeza y cuello sin respuesta al cisplatino.<sup>1,7</sup>
- **Inhibidores de la TK.** Compuestos de bajo peso molecular que inhiben esta porción del receptor, impidiendo su fosforilación.<sup>2</sup> Incluyen al gefitinib (Iressa<sup>®</sup>), erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>), lapatinib (Tykerb<sup>®</sup>) y canertinib.

#### Efectos adversos

Los efectos adversos de los IEGFR son similares para ambos grupos. Hay evidencia creciente de que son dosis dependientes y de que su presencia y severidad se correlacionan con una mejor respuesta antitumoral y mayor supervivencia.<sup>8</sup> Las reacciones cutáneas se observan en los sitios de alta expresión del EGFR e incluyen erupciones papulopustulosas, paroniquia, anomalías del crecimiento piloso, prurito y xerosis, agrupados bajo el acrónimo inglés PRIDE (*papulopustules and/or paronychia, regulatory abnormalities of hair growth, itching and dryness*).<sup>9</sup>

**Erupción acneiforme** o papulopustulosa: constituye el efecto colateral más frecuente de estas drogas. Es dosis dependiente. Ocurre con cetuximab en el 85%, con erlotinib en el 75% y con gefitinib en el 55%.<sup>3,5,8</sup> Afecta las áreas seboreicas: cara, hombros, región superior del tronco y cuero cabelludo, pero en ocasiones se extiende a otras áreas.<sup>10,8</sup> Es más frecuente, precoz y diseminada con cetuximab.

Las lesiones consisten en pápulas y pústulas foliulares e interfoliculares,<sup>4</sup> aisladas o agrupadas, sobre una base eritematosa, acompañadas de prurito y formación de escamo-costras amarillentas que en ocasiones le otorgan un aspecto similar dermatitis seboreica.<sup>11</sup> Rara vez se produce eritema muy intenso que simula una erisipela o la inflamación es tan severa que se producen necrosis y ulceración tisular.<sup>8</sup> Existen comunicaciones de lesiones hemorrágicas.<sup>12</sup>

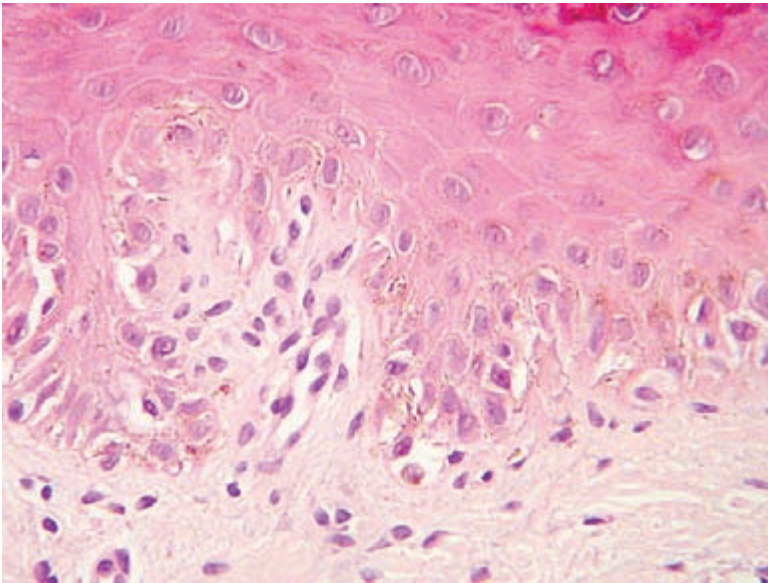
Comienzan generalmente en los primeros 14 días de iniciada la administración del fármaco, empeo-



Foto 4. Eritema, descamación y lentigos en plantas.



Foto 5. Lentigos de varios tonos en mano.



**Foto 6.** Aumento del número de melanocitos y pigmentación basal en biopsia de lentigo de mano (H-E, 40x).

ran luego de cada infusión y desaparecen semanas después de finalizado el tratamiento. En muchos casos mejora gradualmente en forma espontánea, aun con la continuación de la terapéutica. Puede ser desencadenado por la exposición solar.<sup>6</sup> Las pústulas son estériles y sólo en algunos casos se ha aislado *Staphylococcus aureus*, lo cual se considera sobreinfección.

Para clasificar su severidad se utilizan los criterios del Instituto Nacional del Cáncer (NCI),<sup>8</sup> de los cuales existen dos versiones actuales, denominadas versión 2 y versión 3 (la versión 1 quedó en desuso). La 2 tiene en cuenta la clínica y la 3 la terapéutica (**Cuadro 1**). Estas clasificaciones son parciales y poco precisas, por lo que se está trabajando en la creación de nuevas escalas de severidad.<sup>6</sup>

**Histopatología.** Se observa un infiltrado inflamatorio neutrofílico supurativo que compromete el folículo pilosebáceo con obstrucción, dilatación y destrucción folicular. Existe hiperqueratosis epidérmica con pérdida del patrón normal en cesta y ocasional acantolisis intraepidérmica<sup>8</sup> o del ducto sudoríparo, queratinocitos apoptóticos, degeneración vacuolar basal y reacción liquenoide.<sup>1</sup> Hay descripciones de células gigantes multinucleadas presentes en el infiltrado.<sup>13</sup>

Se postula que los efectos de los IEGFR sobre la maduración y el crecimiento celular (demostrados por el aumento del p27 y la disminución de los niveles de Ki67)<sup>1,8</sup> serían los responsables de esta erupción, causando desorganización de la unidad pilosebácea con hiperqueratosis, obstrucción y degeneración folicular, liberación de citoquinas proinflamatorias, alteración de la microflora infundibular y pasaje de material sebáceo a la dermis.<sup>8</sup>

**Alteraciones del aparato ungueal.** Son el segundo efecto cutáneo más frecuente (6 al 50%) y constituyen un evento tardío que se inicia entre uno a seis meses después del comienzo del tratamiento. Lo más frecuente es la perionixis con eritema, edema y dolor.<sup>14</sup> En ocasiones es muy severa y produce cuadros símil onicocriptosis y la formación de granulomas piógenos o abscesos. No es rara la sobreinfección con *S. au-*

*reus* u otros microorganismos. La lámina ungueal es más frágil, brillante y de crecimiento más lento. Se acompaña de xerosis, descamación y fisuras periungueales, rotura cuticular y de la lámina y onicolisis parcial.<sup>15-17</sup>

**Anomalías del crecimiento piloso**<sup>2,3,16,18</sup> (18%). Son más tardías; aparecen entre 2 a 6 meses después del comienzo del tratamiento y suelen remitir al mes de su finalización. Consisten en alargamiento (tricomegalia), engrosamiento y curvatura de las pestañas y cejas.<sup>19</sup> La barba crece en forma más lenta y puede haber alopecia moderada en cuero cabelludo. Con el tiempo suele existir hipertrichosis en el rostro<sup>8</sup> o generalizada. El pelo del cuero cabelludo tiende a enrullarse o tornarse más lacio.

**Xerosis** (4 a 35%). Es más frecuente con gefitinib. Inicia luego de varias semanas de tratamiento y es más severa en pacientes de edad avanzada. Se acompaña de prurito y fisuras y es más acentuada en piernas, manos y pies. En ocasiones existe sequedad vaginal o perineal y fragilidad cutánea.<sup>3</sup>

**Telangiectasias.** Se observan en pacientes con erupción acneiforme y predominan en cara y tronco, otorgando un aspecto símil rosácea.<sup>20</sup> Son autoinvolutivas y se deberían a la producción de factores angiogénicos.<sup>8</sup>

**Hiperpigmentación posinflamatoria,** fundamentalmente en sitios de erupción acneiforme. Es más frecuente con gefitinib, se acentúa con la fotoexposición y retrograda paulatinamente al finalizar la quimioterapia.

**Mucositis** (2 a 36%), de grado leve a moderado. Puede acompañarse de úlceras aftosas en mucosa oral y/o genital.<sup>16</sup>

**Otros efectos adversos cutáneos:** petequias y equimosis producidas por vasculitis leucocitoclástica.<sup>21</sup> En menos del 3% de los pacientes se ven cuadros de urticaria, flushing, y reacciones anafilácticas (más común durante la infusión).

### Tratamiento

Recientemente se han publicado guías para el tratamiento de las reacciones acneiformes.<sup>6</sup>

**Casos leves a moderados:** minociclina o doxiciclina 100 mg/día, junto con corticoides tópicos o inhibidores de la calcineurina. En caso de ausencia de mejoría, se sugiere duplicar la dosis del antibiótico.

**Reacciones severas:** 200 mg/día junto con los tópicos, y en caso de no mejorar se considera el agregado de corticoides sistémicos.

**Grados 3 o 4:** puede requerirse la interrupción transitoria de la droga con posterior reintroducción a menor dosis, y en casos extremos, la suspensión e internación en unidad de quemados.<sup>8</sup>

Existen comunicaciones de éxito con numerosos agentes tópicos que incluyen: clindamicina, eritromicina, ketoconazol, econazol, corticoides de baja y media potencia, peróxido de benzoílo, ácido salicílico, metronidazol, análogos de la vitamina D y retinoides tópicos. Los tratamientos sistémicos citados incluyen eritromicina, limeciclina,<sup>13</sup> tetraciclinas clásicas, ácido fusídico y retinoides.<sup>22</sup> El uso de retinoides locales o sistémicos no se aconseja rutinariamente debido a la superposición de efectos adversos.

En todos los casos se deben utilizar emolientes, fotoprotectores y, en caso de existir prurito, antihistamínicos orales.

Para las fisuras se sugiere el uso de apósitos hidrocoloides, propilenglicol o cianoacrilato. Para la paroniquia se recomienda el uso de calzado adecuado, antisépticos, antibióticos y/o corticoides tópicos o intralesionales y la administración de minociclina o doxiciclina de 100 a 200 mg/día por no menos de un mes.<sup>2,15</sup> En algunos casos se requiere la destrucción química o física del granuloma piógeno y la avulsión parcial de la lámina ungueal.

### Prodrogas del 5-fluorouracilo

Tienen como principal exponente a la capecitabina, que es una fluoropirimidina aprobada por la FDA en 2001 para el tratamiento del cáncer de mama y colorrectal metastásico en pacientes que no responden o son intolerantes a los esquemas estándar de quimioterapia.<sup>23</sup> También se informa su utilidad para el carcinoma espinocelular avanzado.<sup>24</sup> Tiene la ventaja de su administración oral y mejor perfil de seguridad, con menores efectos adversos gastrointestinales y hematológicos que su metabolito. Se metaboliza a 5-fluorouracilo en tres etapas, y la última se lleva a cabo en el tejido tumoral, por acción de la timidin-fosforilasa.<sup>25</sup>

#### Efectos adversos

**Síndrome mano-pie o eritrodisestesia:** es el más frecuente y representa su toxicidad limitante. Su aparición se verifica entre pocos días y un año de iniciado el tratamiento (generalmente luego del primero o segundo ciclo) y suele resolver espontáneamente 1 o 2 semanas luego de finalizado.<sup>26,27</sup> Es dosis dependiente y más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico.

Comienza con disestesias (hormigueo, entumecimiento, etc.) de palmas y plantas. En pocos días se agrega eritema, edema y descamación. Puede progresar con aparición de dolor, ampollas, fisuras, úlceras y diversos grados de afectación funcional. En pacientes de raza negra se ha descrito la presencia de importante queratodermia, que no se ve en la raza blanca, y mayor severidad del síndrome.<sup>23</sup> Para valorar su severidad se proponen varias clasificaciones.<sup>26</sup> Las más usadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) (**Cuadro 2**).

**Fisiopatogenia.** Se postulan varias teorías, como el aumento de los niveles de la enzima timidín fosforilasa en los queratino-

citocitos de palmas y plantas, la eliminación de la droga por las glándulas ecrinas y la intervención de factores locales como la vascularización, temperatura y presión de la zona.<sup>26</sup>

**Histopatología.** En estadios iniciales se observa vasodilatación, infiltrado inflamatorio linfocitario a predominio perivascular, espongirosis y exocitosis linfocitaria. En casos más avanzados se agrega degeneración vacuolar basal, presencia focal de queratinocitos necróticos y grados crecientes de hiperqueratosis compacta.<sup>23,26</sup>

**Tratamiento.** Los casos leves a moderados del síndrome mano-pie sólo requieren tratamiento sintomático, que consiste en evitar el empleo de calzado ajustado o muy holgado, aplicar emolientes, compresas o baños fríos y administrar corticoides tópicos de mediana o alta potencia por cortos períodos.

Algunos autores sugieren agregar a los emolientes sulfato de hidroxiquinolina, amifostin o urea. También se describe el uso de parches de nicotina, vitamina E, piridoxina, inhibidores de la ciclooxigenasa (COX 2).<sup>26</sup>

En los casos más severos, además de las medidas ya mencionadas, pueden utilizarse adhesivos con cianoacrilato si hay fisuras o apósitos hidrocoloides si hay ulceración. En los grados 2 y 3, si las medidas de sostén son insuficientes, se puede suspender la droga hasta lograr mejoría y luego retomarla reduciendo la dosis en un 25 a 50%. En el grado 4 se interrumpe definitivamente el tratamiento o se procede como en los casos anteriores, con reducción del 50% de la dosis.<sup>26</sup>

**Hiperpigmentación.** Puede ser generalizada o, más frecuentemente, localizada en palmas y plantas. Es un evento poco común (3-5%) y predomina en pacientes de tez oscura, asiáticos o de raza negra.<sup>23,25</sup> Con menos frecuencia puede observarse pigmentación en áreas fotoexpuestas, sobre trayectos venosos y melanoniquia estriada.<sup>28</sup> La etiología aún no está clara y se postula que podría ser por causa posinflamatoria o por estímulo directo de la droga o sus metabolitos sobre la melanogénesis.<sup>28</sup>

**Lentigos eruptivos.** Es un fenómeno infrecuente. Se describe en relación a inmunosupresión, ya sea por SIDA, tratamientos corticoideos, trasplantes, neoplasias, quimioterapias o PUVA. Si bien es usual con el uso de 5-fluorouracilo, sólo existen dos comunicaciones con sus prodrogas.<sup>27,28</sup> Predominan en palmas y plantas, desconociéndose el motivo de esta localización preferente. Woodhouse y cols.<sup>29</sup> postulan que podría deberse al mayor número de receptores para MSH o por alteración de factores que regulan la proliferación del melanocito en esta localización.

**Alteraciones ungueales:** onicolisis, fragilidad, decoloración o melanoniquia estriada.

**Inflamación de las queratosis actínicas preexistentes.** Al igual que con 5-fluorouracilo, fenómeno que cesa al terminar el tratamiento citostático.<sup>30</sup>

**Otros efectos adversos:** erupciones en áreas fotoexpuestas,<sup>31</sup> xerosis, memoria de radiación (inflamación en un área previamente irradiada al recibir un fármaco) y vitiligo, alopecia y mucositis.

## Conclusión

Con respecto a los IEGFR, es de fundamental importancia tener en cuenta que la erupción acneiforme, como la descrita en nuestros dos pacientes, es considerada como un signo de buena respuesta antitumoral, lo cual debe ser transmitido al paciente. En la mayoría de los casos es de grado leve a moderado y mejora con intervenciones terapéuticas simples, reforzando la idea de la no suspensión o disminución de la dosis a menos que la severidad lo requiera.

En el caso de las prodrogas del 5-fluorouracilo, la severidad del síndrome mano-pie requirió disminución de la dosis solo en uno de los pacientes. El resto mejoró solo con medidas locales. Asimismo queremos destacar que es necesario reconocer a la lentiginosis eruptiva como uno de sus efectos colaterales, que, si bien es escasamente comunicada en la literatura, la observamos en los cuatro pacientes que recibieron esta droga. Conocer este efecto nos permite informar al paciente sobre su relación con la droga, entender su significado y realizar un seguimiento de estas lesiones a largo plazo.

Es imprescindible para el dermatólogo conocer detalladamente los efectos adversos, su implicancia y las opciones de tratamiento de estos nuevos fármacos antineoplásicos, a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes sin resignar eficacia terapéutica.

## Referencias

- Albanell J, Rojo F, Averbuch S, Feyereislava A, et al. Pharmacodynamic Studies of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor ZD1839 in Skin From Cancer Patients: Histopathologic and Molecular Consequences of Receptor Inhibition. *J Clin Oncol* 2002;20:110-124.
- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, et al. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:317-326.
- Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657-670.
- Perez-Soler R, Saltz L. Cutaneous Adverse Effects With HER1/EGFR-Targeted Agents: Is There a Silver Lining? *J Clin Oncol* 2005;23:5235-5246.
- DeWitt CA, Siroy AE, Stone S. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:500-505.
- Lacouture ME, Melosky BL. Cutaneous Reactions to Anticancer Agents Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor: A Dermatology-Oncology Perspective. *Skin Therapy Lett* 2007;12:1-5.
- Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin With Cetuximab. *Arch Dermatol* 2007;143:889-892.
- Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425-1433.
- Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness due to EGFR inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol* 2006;155:852-854.
- Molinari E, De Quatrebarbes J, Andre Thierry, Aractingi S. Cetuximab-Induced Acne. *Dermatol* 2005;211:330-333.
- Moss JE, Burtneff B. Cetuximab-Associated Acneiform Eruption. *N Engl J Med* 2005;353:17.
- Kimyai-Asadi A, Jih MH. Follicular Toxic Effects of Chimeric Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Cetuximab Used to Treat Human Solid Tumors. *Arch Dermatol* 2002;138:129-131.
- Micantonio T, Fagnoli MC, Ricevuto E, Ficorella C, et al. Efficacy of treatment with Tetracyclines to Prevent Acneiform Eruption Secondary to Cetuximab Therapy. *Arch Dermatol* 2005;141:1173-1174.
- Dianichi T, Tanaka M, Tsuruta N, Furue M, et al. Development of Multiple Paronychia and Periungueal Granulation in Patients Treated with Gefitinib, an Inhibitor of epidermal Growth Factor Receptor. *Dermatology* 2003;207:324-325.
- Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:460-465.
- Roé E, Garcia Muret MP, Marcuello E, Capdevila J, et al. Description and management of Cutaneous side effects during Cetuximab or Erlotinib treatments: A prospective study of 30 patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:429-437.
- Suh K-Y, Kindler HL, Medenica M, Lacouture M. Doxycycline for the treatment of paronychia induced by the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Br J Dermatol* 2006;154:177-204.
- Bouche O, Brixi-Benmansour H, Bertin A, et al. Trichomegaly of the eyelashes following treatment with cetuximab. *Ann Oncol* 2005;16:1711-1712.
- Pascual JC, Banuls J, Belinchon I, et al. Trichomegaly following treatment with gefitinib (ZD1839). *Br J Dermatol* 2004;151:111-112.
- Marini M, Noriega G, Galimberti D, Marini M. Rosácea-simil secundaria a erlotinib. *Acta Terap Dermatol* 2007;30:20-22.
- Kurokawa I, Endo K, Hirabayashi M. Purpuric drug eruption possibly due to gefitinib (Iressa). *Int J Dermatol* 2005;44:167-168.
- Jacot W, Bessis D, Jorda E, et al. Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumors. *Br J Dermatol* 2004;151:238-241.
- Narasimhan P, Narasimhan S, Ibrahim F, et al. Serious Hand-and-Foot Syndrome in Black Patients Treated With Capecitabine: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Cutis* 2004;73:101-106.
- Wollina A, Hansel G, Koch A, Köstler E. Oral capecitabine plus subcutaneous interferon alpha in advanced Squamous cell carcinoma of the skin. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:300-304.
- Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M et al. Capecitabine Induced Hyperpigmentation. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:491-493.
- Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Practice* 2006;12:131-141.
- Bogenrieder T, Weitzel C, Schölmerich J, Landthaler M, et al. Eruptive Multiple Lentigo-Maligna-Like Lesions in a Patient Undergoing Chemotherapy with an Oral 5-Fluorouracil Prodrug for Metastasizing Colorectal Carcinoma: A Lesson for the Pathogenesis of Malignant Melanoma? *Dermatology* 2002;205:174-175.
- Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol* 2004;151:698-700.
- Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:96-100.
- Lewis KG, Lewis MD, Robinson-Bostom L, Pan TD. Inflammation of Actinic Keratoses During Capecitabine Therapy. *Arch Dermatol* 2004;140:367-368.
- Willey A, Glusac EJ, Bolognia JL. Photoeruption in a patient treated with Capecitabine (Xeloda) for metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:453.