

# Hipertrichosis como efecto dermatológico secundario al uso de panitumumab

*Hypertrichosis as a dermatological adverse effect associated to the use of panitumumab*

**Sandra Patricia Herrera<sup>1</sup>, Natalia Andrea Rueda<sup>2</sup>, Jennifer Paola Rueda<sup>2</sup>, Jesús Insuasty<sup>3</sup>, Ricardo Flaminio Rojas<sup>4</sup>**

1. Médica dermatóloga, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
2. Médica general, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
3. Médico internista y oncólogo clínico, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
4. Médico dermatólogo, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia

## RESUMEN

El panitumumab es un tipo de inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor*, EGFR), que se ha asociado con diversos efectos dermatológicos secundarios. Este medicamento se ha usado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon.

Se reporta un caso de una mujer con hipertrichosis secundaria al uso de panitumumab y se discute su fisiopatología.

**PALABRAS CLAVE:** hipertrichosis, panitumumab, efecto adverso, EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor*), carcinoma colorrectal, toxicidad cutánea.

## SUMMARY

Panitumumab is a type of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (EGFR) that belongs to the new antineoplastic therapeutic strategies associated with dermatological adverse effects. Panitumumab has been used for the treatment of metastatic colon cancer.

We report the case of hypertrichosis secondary to panitumumab and we discuss its physiopathology.

**KEY WORDS:** Hypertrichosis, panitumumab, adverse effect, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor), colon cancer, skin toxicity.

### Correspondencia:

Jennifer Paola Rueda

### Email:

jrueda78@unab.edu.co

Recibido: 25/04/18

Aceptado: 19/07/18

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

### Financiación:

Ninguna.

## REPORTE DE CASO

Se trata de una mujer con diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado y con metástasis a hígado, según el estudio histopatológico de una biopsia de la unión rectosigmoidea, quien no presentaba mutación en los genes *K-RAS/N-RAS*.

Fue tratada durante tres meses con quimioterapia CAPEOX (capecitabina, oxaliplatino) más bevacizumab; después de lo cual recibió un ciclo de FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorín, irinotecan) más bevacizumab. Dada la progresión de las metástasis, recibió tratamiento de rescate con FOLFIRI más dos ciclos de panitumumab, 6 mg/kg, por vía intravenosa cada quince días, sin otro tratamiento adicional.

Cinco semanas después del inicio de panitumumab, apareció hipertricosis facial que la llevó a suspender voluntariamente el tratamiento, sin completar el esquema

terapéutico. La hipertricosis se resolvió espontáneamente un mes después. Posteriormente, la enfermedad progresó y la paciente falleció.

## COMENTARIO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) de la tirosinasa, es una glucoproteína transmembrana que tiene un papel clave en el desarrollo de algunos tumores, particularmente el cáncer colorrectal <sup>(1)</sup>. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG2 completamente humano, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR, provocando inhibición del crecimiento celular, apoptosis, descenso de la IL-8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) <sup>(2)</sup>. Ha sido aprobado como monoterapia para el tratamiento del



**Figura 1.** Hipertricosis facial importante con compromiso del 80 % del rostro



**Figura 2.** Hipertricosis facial con compromiso del 80 % de la cara



**Figura 2.** Hipertricosis en la quijada

carcinoma colorrectal metastásico sin mutación del gen *KRAS*, en pacientes con quimioterapia fallida a base de fluoropirimidina, oxaliplatino, o irinotecan<sup>(2,4)</sup>. Debido a la expresión del EGFR en la epidermis, las glándulas sebáceas y en la vaina externa de la raíz de los folículos pilosos<sup>(5)</sup>, el tratamiento con agentes inhibidores del EGFR se encuentra relacionado con toxicidad para la piel, las uñas, el cabello y los ojos<sup>(3)</sup>.

Las toxicidades dermatológicas más comunes dependientes de la dosis, incluyen la erupción pápulo-pustular acneiforme, la xerosis y el prurito<sup>(3,6)</sup>. Otras reacciones secundarias menos frecuentes son las alteraciones en el pelo<sup>(7)</sup>, como la hipertrichosis, la tricomalgia, la alopecia y sus alteraciones en color, crecimiento y textura<sup>(3)</sup>.

Mediante estudios *in vitro* y experimentales, se ha demostrado que el EGFR regula la transición desde la fase anágena a la catágena y, al ser inhibido, se produce una fase anágena prolongada<sup>(8)</sup>. La hipertrichosis suele presentarse dos a cinco meses después del inicio del tratamiento y se puede resolver espontáneamente en semanas o meses después de su discontinuación<sup>(9)</sup>, como ocurrió en la presente paciente. Entre las alteraciones descritas en el pelo, se han reportado dos casos de hipertrichosis asociados con la terapia con inhibidores del EGFR<sup>(6,8)</sup> y un reporte de caso asociado con panitumumab<sup>(10)</sup>.

La hipertrichosis adquirida puede ser localizada o generalizada<sup>(11)</sup>. La variante localizada puede ser secundaria a múltiples fármacos y es usualmente reversible después de discontinuar el agente causal<sup>(12)</sup>. Entre los fármacos descritos en la literatura asociados con la hipertrichosis secundaria, se encuentran: ciclosporina A, corticoesteroides, interferón alfa, penicilina, estreptomina, fenitoína, difenilhidantoína, espironolactona, zidovudina, acetazolamida, latanoprost, bimatoprost, psoralenos, diazóxido y minoxidil<sup>(13)</sup>; además, hasta la fecha, solo se ha reportado asociación con dos inhibidores del EGFR, el cetuximab<sup>(7,9)</sup> el panitumumab<sup>(11)</sup>.

Las toxicidades dermatológicas de los IEGFR constituyen factores de carga psicosocial negativa y pueden llevar a la suspensión de una terapia efectiva<sup>(13)</sup>. La hipertrichosis no debe ser una indicación para discontinuar el medicamento; debe brindarse una solución sintomática<sup>(5)</sup>. Las opciones para la remoción del pelo incluyen la depilación con cera, el rasurado, la eflornitina, las cremas depilatorias, los rayos láser y la electrolisis<sup>(2)</sup>.

## CONCLUSIÓN

El panitumumab es un inhibidor del EGFR aprobado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon. La mayoría de los efectos secundarios de la terapia con inhibidores del EGFR son cutáneos, entre ellos, la hipertrichosis que es una reacción poco frecuente, explicada por una fase anágena prolongada. Su localización facial se ha observado en pacientes oncológicos tratados con anticuerpos monoclonales humanizados.

Este efecto dermatológico secundario genera gran impacto en la autopercepción del paciente; a pesar de ello, no es indicación para discontinuar el medicamento.

Esta alteración dermatológica persiste hasta que se suspenda el estímulo inhibitorio sobre el EGFR, por lo que se recomienda ofrecer opciones de remoción del pelo para mejorar la calidad de vida.

Los pacientes deben ser informados de las posibles reacciones cutáneas adversas durante el tratamiento con inhibidores del EGFR, y tener un seguimiento por parte del médico dermatólogo con el fin de brindar tratamientos estéticos que mejoren esta condición y eviten la automedicación o la suspensión del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Cohen PR, Escudier SM, Kurzrock R. Cetuximab-associated elongation of the eyelashes. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:63-7.
2. François A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: Focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:177-84.
3. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:85-96.
4. Wu PA, Balagula Y, Lacouture ME, Anadkat MJ. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2011;23:343-51.
5. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. The cutaneous epidermal growth factor network: Can it be translated clinically to stimulate hair growth? *Dermatol Online J*. 2009;15:1-6.
6. Glas J, Török HP, Folwaczny C, Schneider A, Stolte M, Brännler G, *et al*. Abnormal hair growth in a patient with head and neck cancer treated with the

- anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab. *J Clin Oncol.* 2005;23:5272-3.
7. Cignola S, Gonella S, Alessandra B, Palese A. Monoclonal antibody-induced papulopustular rash: Clinical course, communication to health-care professionals and reactive measures as reported by patients. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;20:133-9.
  8. Berner D, Schlegel C, Metzler G, Ro M. Facial hypertrichosis induced by cetuximab, an anti-EGFR monoclonal antibody. *JAMA Dermatol.* 2006;142:1656-7.
  9. Li T, Pérez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4:107-19.
  10. Baykal C, Babuna kobaner G. Hypertrichosis of the pinnae in a patient using panitumumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e277-8.
  11. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(Suppl.2):161-79.
  12. Imbernón-Moya A, Podlipnik S, Burgos F, Vargas-Laguna E, Aguilar-Martínez A, Fernández-Cogolludo E, *et al.* Acquired localized hypertrichosis induced by rivastigmine. *Case Rep Dermatol Med.* 2016;2016:1-3.
  13. Wollenberg A, Kroth J, Hauschild A, Dirschka T. Hautreaktionen unter EGFR-Inhibitoren – Klinik und Management. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2010;135:149-54.