

Resolución de blefaritis al suspender Cetuximab en un paciente con carcinoma de células escamosas en orofaringe estadio IV

Autoras:

Dra. Karen Alejandra Trillos Campuzano y Dra. Lina Jeannette Valero Viancha

Hospital Militar Central

Contacto: karenalejandrtrillos@hotmail.com

Recibido: 17/7/2025

Aceptado: 1/9/2025

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2025; 30: 14-18



Resumen

Presentamos un caso de un paciente de 65 años con carcinoma metastásico de células escamosas en orofaringe que recibió terapia combinada con paclitaxel + cetuximab presentando posteriormente blefaritis, dermatitis periocular bilateral y una pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG) sin mejoría con el manejo tópico y oral instaurado. Se considera que los signos y síntomas presentados son secundarios al uso de cetuximab por lo que se suspende la terapia. Un mes después el paciente presenta una recuperación completa del cuadro clínico, lo que confirma la aparición de toxicidad ocular y cutánea secundaria al uso de cetuximab.

Palabras clave: Dermatitis, Blefaritis, Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, Carcinoma de células escamosas, Cetuximab.

Abstract

We present the case of a 65-year-old patient with metastatic squamous cell carcinoma in the oropharynx who received combination therapy with paclitaxel and cetuximab. He subsequently presented with blepharitis, bilateral periocular dermatitis, and acute generalized exanthematous pustulosis (PEAG), which did not improve with established

topical and oral management. The signs and symptoms presented were considered secondary to the use of cetuximab, and therapy was discontinued. One month later, the patient showed complete recovery from his clinical symptoms, confirming the development of ocular and skin toxicity secondary to cetuximab use.

Keywords: *Dermatitis, Blepharitis, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Carcinoma Squamous Cell, Cetuximab.*

Introducción

Los tratamientos antineoplásicos han evolucionado significativamente en las últimas décadas. De terapias citotóxicas de amplio espectro, que afectaban a todas las células en división, a tratamientos más focalizados, reduciendo la toxicidad sobre células sanas al tiempo que se maximizan los efectos locales del fármaco, mejorando de esta forma la eficacia anticancerígena. Estas terapias modernas incluyen moléculas innovadoras como las terapias dirigidas, entre ellas los tratamientos conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC) y los inhibidores de la transducción de señales (IST). Los ADC bloquean el crecimiento tumoral al interferir con moléculas específicas necesarias para la carcinogénesis y crecimiento del tumor (1).

Una de estas terapias es el cetuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), eficaz en varios carcinomas metastásicos (2-6). A pesar de sus ventajas, puede generar toxicidad en piel, uñas, cabello y, con menor frecuencia, a nivel ocular.

Se presenta el caso clínico de un paciente con carcinoma metastásico de células escamosas en orofaringe, quien desarrolló una PEAG confirmada por biopsia y toxicidad ocular secundaria a cetuximab tras iniciar terapia combinada con paclitaxel.

Reporte de caso

En mayo de 2024 se inició terapia con paclitaxel 148 mg IV semanal y cetuximab 462 mg IV semanal en un paciente masculino de 65 años con diagnóstico de carcinoma de células escamosas

en orofaringe con metástasis ganglionar a región supraclavicular y a mediastino. 2 meses después consulta al servicio de oftalmología por cuadro de 1 mes de evolución consistente en prurito ocular bilateral asociado a ardor, lagrimeo, secreción blanquecina, eritema periorbitario, y descamación abundante en párpados. Adicionalmente refiere cuadro de 15 días de evolución de aparición de pápulas y pústulas en tórax anterior que se extiende a la cabeza, abdomen y miembros inferiores asociado a prurito intenso y dolor. Refiere que recibió manejo por medicina general con colirios lubricantes, colirio oftálmico de tobramicina + dexametasona, clobetasol crema en regiones cutáneas comprometidas y un ciclo de 7 días de doxiciclina oral sin presentar mejoría, por lo que consulta nuevamente.

Al examen oftalmológico el paciente presenta una agudeza visual en ojo derecho 20/50 pinhole 20/25, y en ojo izquierdo 20/40 pinhole 20/20, eritema y descamación periocular abundante bilateral, párpados superiores con edema y eritema, costras en base de pestañas, pestañas untuosas con sangrado asociado, madarosis, disfunción de glándulas de meibomio (Figura 1. A-B), fondos de saco con secreción mucosa, conjuntiva tranquila, córnea clara sin defectos epiteliales, tiempo de ruptura lagrimal corto, cataratas incipientes bilaterales, presión intraocular y fondo de ojo sin alteraciones. Se consideró que el paciente cursaba con blefaritis y dermatitis periocular bilateral por lo que se indicó manejo con limpiador palpebral en gel, medidas de calor local con compresas tibias, continuar manejo con lubricantes oculares, y ungüento de tobramicina + dexametasona.

El mismo día es evaluado por dermatología y se considera cursa con PEAG de posible origen farmacológico (en este momento no hay claridad sobre el agente causal), indican manejo con hidrocortisona tópica y realizan toma de biopsia en región temporo-occipital derecha.

Tres días después oncología clínica hace seguimiento y consideran que la presentación clínica se debe a toxicidad por cetuximab. Deciden suspender el medicamento y continuar monoterapia con paclitaxel sin cambios en la dosis.

Pasados 3 días, se recibe el reporte de patología con hallazgo de pústula neutrofílica en el estrato córneo, espongiosis, queratinocitos apoptóticos y degeneración vacuolar del estrato basal. Dermis con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con

neutrófilos y eosinófilos de distribución perivascular superficial y media. Estos hallazgos histopatológicos confirman diagnóstico de PEAG.

Un mes después presenta resolución de PEAG y de los signos y síntomas oculares descritos (Figura 1. C-D).

Discusión

El EGFR es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que se encuentra en las células de origen epitelial y que tiene un papel importante en la diferenciación, proliferación, migración,

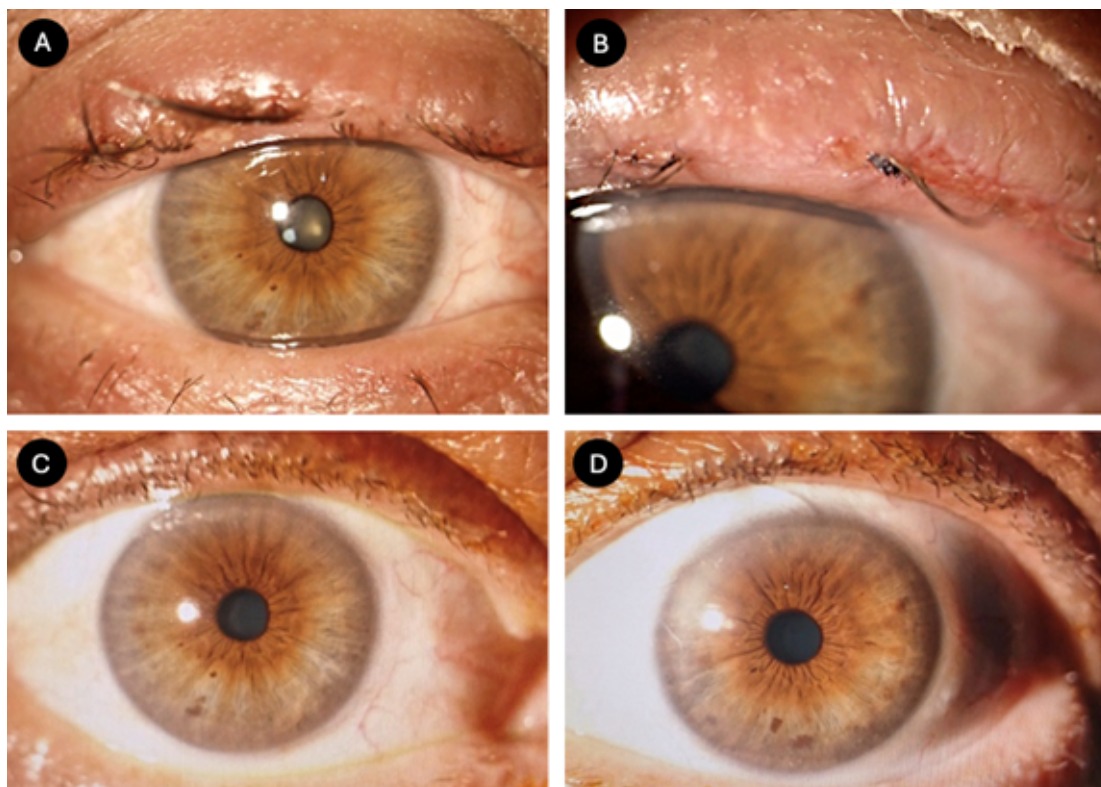


Figura 1. Blefaritis por cetuximab. (A) Ojo derecho; (B) Ojo izquierdo; (D) y (E) párpados sanos con repoblación de pestañas 2 meses tras la suspensión de cetuximab.

apoptosis, angiogénesis y regulación de citocinas celulares (5). La señalización del EGFR se activa comúnmente en varios tumores sólidos, y está asociado con la progresión del tumor y un mal pronóstico (5).

Debido al papel clave que cumple el EGFR en el desarrollo del cáncer, se han desarrollado agentes inhibidores del EGFR (EGFRi) como el cetuximab (1-5). Este medicamento ha demostrado ser eficaz como agente único y en combinación con quimioterapia (5). En el presente caso, se seleccionó una terapia combinada de paclitaxel + cetuximab, en el contexto de un paciente con carcinoma de células escamosas en orofaringe con metástasis ganglionar a región supraclavicular y a mediastino.

Al revisar la literatura, se han descrito diferentes efectos secundarios debido a toxicidad por cetuximab, de los cuales el 80-90% corresponde a efectos adversos en la piel y los anexos (7) y en $\leq 15\%$ de los casos se presentan signos y síntomas por toxicidad ocular (2). Estas manifestaciones se pueden resolver en algunos casos con manejo tópico y/o vía oral, mientras que en otros casos las lesiones persisten hasta que se detiene el manejo con cetuximab (7). Por otra parte, la aparición de toxicidad puede ser un predictor importante de respuesta al fármaco, lo que hace más difícil la decisión de continuar o suspender la terapia EGFRi (3-5-8).

Teniendo en cuenta que estas reacciones adversas pueden impactar significativamente la calidad de

vida de los pacientes al comprometer su bienestar emocional, psicosocial y físico (5-9); es muy importante realizar un abordaje adecuado para facilitar la adherencia a la terapia EGFRi y evitar su interrupción, con la excepción de presentar un caso con toxicidad severa o ante la refractariedad al manejo (2-5).

Los EGFR desempeñan un papel importante en la estimulación del crecimiento epidérmico, la protección contra el daño inducido por los rayos UV, inhibición de la inflamación y aceleración de la cicatrización de heridas (4). Estos receptores se expresan en la epidermis, especialmente en la capa de células basales y en el epitelio de los folículos pilosos (5). La inhibición inducida por fármacos EGFRi altera la proliferación, diferenciación, migración y adhesión de los queratinocitos y aparición de reacciones inflamatorias, lo que explica la presentación de efectos secundarios cutáneos con la terapia dirigida con cetuximab (4-8).

La toxicidad ocular se debe a una alta expresión del EGFR en los tejidos oculares y perioculares, incluidos los párpados, los folículos de las pestañas, las glándulas de Meibomio, la conjuntiva y la córnea (3). Esto explica el desarrollo de conjuntivitis, blefaritis y ojo seco (alteración en la función secretora de las glándulas de Meibomio), triquiasis (alteración del ciclo de crecimiento del folículo piloso), tricomelia, queratitis, así como retraso en la cicatrización de heridas corneales (proliferación reducida de células epiteliales) (2-3).

En este caso, el paciente presentó una blefaritis y dermatitis bilateral que no mejoró con la terapia inicial (colirio lubricante, antibiótico + corticoide tópico y tetraciclina vía oral) por lo que fue necesario interrumpir la terapia EGFRi para la resolución de los signos y síntomas oculares presentados.

La PEAG es un efecto secundario más infrecuente asociado al uso de cetuximab, este se ha descrito únicamente en un reporte de caso de 2021 de un paciente con carcinoma de células escamosas de la glotis (10). El presente reporte de caso es el único que ha descrito la presentación clínica tanto de PEAG como de blefaritis asociado al uso de este fármaco. La PEAG es una eritrodermia de progresión rápida con pequeñas pústulas sobre un fondo eritematoso que puede estar asociada a fiebre y malestar general (10). Generalmente es autolimitada aunque en otros casos es necesario retirar el desencadenante asociado para su resolución. El

paciente del presente caso solo presentó mejoría hasta suspender el tratamiento con cetuximab.

Frente a la posibilidad de presentar una toxicidad secundaria al inicio de la terapia EGFRi, se debe interrogar sobre la presencia de enfermedades dermatológicas preexistentes, ya que puede presentarse exacerbación de ellas. Adicionalmente, se pueden considerar medidas profilácticas como uso de un calzado cómodo, evitar la ropa ajustada, utilizar protector solar, tomar duchas cortas, evitar los hábitos/productos que causen sequedad en la piel como el uso de agua caliente y el uso de cosméticos con base en alcohol, además de limitar el uso de cosméticos en general (2).

En presencia de blefaritis el tratamiento general consiste en el uso de compresas tibias, higiene palpebral y uso de ungüento con antibiótico tópico con o sin corticoide. Los lubricantes en colirio y en gel son muy útiles para mejorar los síntomas de superficie ocular. En caso de blefaritis refractaria al manejo, fotofobia, dolor ocular persistente, hiperemia conjuntival moderada a severa y/o disminución de agudeza visual, el paciente debe ser evaluado por un oftalmólogo (2-6). En presencia de defectos epiteliales usar lubricantes oculares, si los defectos son significativos se puede utilizar lente de contacto terapéutico y antibiótico profiláctico. Si a pesar de estas medidas no hay una respuesta adecuada, se aconseja interrumpir el EGFRi (3-6).

En pacientes con lesiones cutáneas se recomienda el uso de emolientes de vaselina, antibióticos tópicos y corticoides tópicos de media a alta potencia, en algunos casos también es necesario un ciclo corto de antibiótico vía oral, preferiblemente tetraciclinas (2-7-9). También pueden utilizarse analgésicos y antihistamínicos para un mejor control de los síntomas. Evitar el uso de corticoides vía oral y de productos para el acné como los retinoides y el peróxido de benzoilo que pueden generar una mayor irritación (2-7). En casos graves considerar una reducción en la dosis del cetuximab (no hay ninguna pauta estandarizada) o suspender el medicamento (7).

Conclusiones

La evolución de los tratamientos antineoplásicos ha permitido desarrollar terapias dirigidas como el cetuximab, que mejoran la eficacia del tratamiento

y reducen el daño a células sanas. Sin embargo, la inhibición de los EGFR, puede causar efectos adversos como toxicidad cutánea y, en menor medida, toxicidad ocular.

El manejo de estos efectos representa un desafío, requiriendo apoyo multidisciplinario de oncología, dermatología y oftalmología para decidir la reducción de dosis o interrupción del tratamiento aun cuando la toxicidad indique una buena respuesta clínica. Estas decisiones deben individualizarse, sopesando riesgos y beneficios, ya que los efectos adversos pueden comprometer la calidad de vida del paciente y complicar el manejo terapéutico. Por ello, es esencial un abordaje integral, con evaluación previa y manejo proactivo de los efectos adversos para optimizar la adherencia al tratamiento.

Las autoras no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

REFERENCIAS

1. Boucher R, Haigh O, Barreau E, Champiat S, Lambotte O, Adam C, *et al.* Ocular surface toxicities associated with modern anticancer therapies. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2024;69(2):198–210. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039625723001340>.
2. 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* [Internet]. 2018;17(2):85–96. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S153300281630278X>.
3. Ma KS-K, Tsai P-F, Hsieh TY-J, Chodosh J. Ocular surface complications following biological therapy for cancer. *Front Toxicol* [Internet]. 2023;5:1137637. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37424746>.
4. Jaka A, Gutiérrez-Rivera A, López-Pestaña A, del Alcázar E, Zubizarreta J, Vildosola S, *et al.* Factores predictores de respuesta y revisión de la toxicidad cutánea de cetuximab y panitumumab en 116 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2015;106(6):483–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25798804>.
5. De Tursi M, Zilli M, Carella C, Auriemma M, Lisco MN, Di Nicola M, *et al.* Skin toxicity evaluation in patients treated with cetuximab for metastatic colorectal cancer: a new tool for more accurate comprehension of quality of life impacts. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017;10:3007–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670133>.
6. Manthri S, Chakraborty K. Blepharitis: a rare side effect related to cetuximab in patient with colorectal cancer. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2019 [citado el 30 de agosto de 2025];12(8):e231774. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/12/8/e231774>.
7. Bragg J, Pomeranz MK. Papulopustular drug eruption due to an epidermal growth factor receptor inhibitors, erlotinib and cetuximab. *Dermatol Online J*. 2007;13(1):1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511934/>.
8. Tschärner GG, Bühler S, Borner M, Hunziker T. Grover's disease induced by cetuximab. *Dermatology* [Internet]. 2006;213(1):37–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16778425>.
9. Agirgol S, Çaytemel C, Pilanci KN. Dermatological side effects of targeted antineoplastic therapies: a prospective study. *Cutan Ocul Toxicol* [Internet]. 2020;39(4):380–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33028137>.
10. Masood S, Rizwan M, Fatima S, Jalil P. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by cetuximab. *Cureus* [Internet]. 2021;13(8):e17309. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34567864>.