

Alteraciones ungueales por epotilona

José Pardo, Pedro Mercader, José L. Sánchez y José M. Fortea

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

Resumen.—Se presentan los casos de 2 pacientes diagnosticados de carcinoma no microcítico de pulmón que recibieron tratamiento con epotilona, un nuevo agente quimioterápico que altera la dinámica del microtúbulo. El primero de ellos desarrolló un cuadro ungueal consistente en uñas dolorosas y de aspecto hemorrágico que evolucionaron a importantes alteraciones estructurales y onicolisis de todas las uñas de las manos. El paciente precisó tratamiento antibiótico por la paroniquia asociada y extirpación quirúrgica de alguna de las uñas. En el segundo caso apareció una discromía ungueal asintomática en los dedos de los pies sin componente inflamatorio. Estos hallazgos ponen de manifiesto la similitud de los efectos adversos de la epotilona con los de los taxanos.

Palabras clave: epotilona, efectos adversos, uñas.

NAIL DISORDERS FROM EPOTHILONE

We present the cases of two patients diagnosed with non-microcytic lung carcinoma who were treated with epothilone, a new chemotherapeutic agent which disrupts microtubule dynamics. The first one developed nail symptoms consisting of painful nails with a hemorrhagic appearance, which developed into significant structural disorders and onycholysis of all of the fingernails. The patient required antibiotic treatment for the associated paronychia and surgical removal of some of the nails. In the second case, asymptomatic dyschromia of the toenails appeared, with no inflammatory component. These findings show the similarity of the adverse effects of epothilone with those of the taxanes.

Key words: epothilone, adverse effects, nails.

INTRODUCCIÓN

Las epotilonas conforman un nuevo grupo de agentes quimioterápicos capaces de estabilizar la dinámica del microtúbulo e inhibir por lo tanto la división celular al «capturar» a las células en la fase mitótica^{1,2}. Esta acción antitubulina es la misma que ejercen el paclitaxel u otros taxanos, aunque no se incluye a las epotilonas en el mismo grupo farmacológico. Respecto a los efectos adversos de estos medicamentos, existen pocos datos en la literatura médica. Estos efectos adversos son definidos como similares a los de los taxanos. La descripción de manifestaciones cutáneas inducidas por epotilonas es aún más escasa, y tras realizar una revisión bibliográfica no se ha encontrado ningún caso con afectación ungueal.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Un paciente de 62 años de edad, sin otros antecedentes personales de interés, fue diagnosticado de carcinoma no microcítico de pulmón estadio IIb (T₄N₂M₀). El primer esquema terapéutico incluyó cisplatino y gemcitabina, pero no se objetivó mejoría tras

varios ciclos de tratamiento. Posteriormente se administró epotilona a dosis de 32 mg/m² por ciclo. A los 4 ciclos, el paciente presentó dolor y parestesias en el extremo distal de los dedos de las manos. A la exploración se observaba una paroniquia dolorosa en algunos de los dedos, junto con lesiones hemorrágicas subungueales que originaban una coloración rojo-violácea difusa en la zona proximal de las uñas. Se pautó un tratamiento con paracetamol y mupirocina tópica. A los 4 meses, tras 7 ciclos de tratamiento con epotilona, el paciente había desarrollado una importante onicolisis, con movilidad de la lámina ungueal y supuración blanquecina subungueal (fig. 1). Algunas de



Fig. 1.—Onicolisis y supuración blanquecina subungueal de las uñas de las manos.

Correspondencia:

José Pardo. Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España. joparsan@hotmail.com

Recibido el 23 de febrero de 2005.

Aceptado el 17 de junio de 2005.

las uñas mostraban una coloración blanquecina difusa, mientras que en otras aparecía un tinte hemorrágico distal. La sintomatología había aumentado, y el paciente refería dolor y dificultad para realizar las actividades de la vida diaria. En el cultivo efectuado del exudado creció *Staphylococcus aureus*. Se realizó tratamiento con cloxacilina oral además de la extirpación quirúrgica de alguna de las uñas.

Caso 2

Un varón de 70 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con glibenclamida (15 mg/día por vía oral) y fumador de 40 cigarrillos/día, fue diagnosticado en abril de 2002 de un síndrome de compresión de vena cava superior, se-



Fig. 2.—Discromía marronácea más ostensible en la uña del primer dedo.

TABLA 1. EFECTOS ADVERSOS CUTÁNEOS DE LOS TAXANOS⁶

Manifestaciones ungueales

Onicolisis
Coiloniquia
Piqueteado
Líneas de Beau
Hemorragias subungueales
Paroniquia aguda dolorosa
Hiperqueratosis subungueal
Pérdida transversal de «láminas» de la placa ungueal
Pigmentación oscura
Decoloración anaranjada

Manifestaciones extraungueales

Reacción anafilactoide
Alopecia
Edema
Síndrome de eritrodisestesia acral
Neuropatía periférica; parestesias
Fotosensibilidad
Esclerodermia
Estomatitis

cundario a un carcinoma no microcítico de pulmón (T₄N₂M₀, estadio IIIb). Inició tratamiento con gemcitabina y cisplatino, recibiendo en total 6 ciclos de quimioterapia. En septiembre de 2002 se decidió iniciar tratamiento con epotilona (32 mg/m²) dado su buen estado general. Durante su quinto ciclo con la epotilona, el paciente empezó a presentar alteraciones cutáneas consistentes en placas alopécicas de la barba y descamación en cuero cabelludo. El paciente completó otros 6 ciclos con epotilona y posteriormente fue remitido a radioterapia para recibir tratamiento coadyuvante. Poco después de terminar el tratamiento quimioterápico, el paciente presentó una coloración pardusca de la porción distal de las uñas de los pies, mucho más intensa a nivel de las uñas del primer dedo y totalmente asintomáticas (fig. 2). Ante la sospecha de una alteración ungueal secundaria a la quimioterapia se decidió no administrar tratamiento alguno y se practicó un cultivo para hongos de fragmentos de la uña del dedo gordo que fue negativo. La pigmentación ungueal mejoró con el tiempo y siguió sin presentar signos inflamatorios locales.

COMENTARIO

La afectación ungueal es un efecto adverso conocido y descrito con múltiples quimioterápicos³. La pigmentación es el efecto secundario más frecuente, producida por una estimulación de los melanocitos de la matriz ungueal. Otras manifestaciones incluyen líneas de Beau, oscurecimiento de las cutículas, leuconiquia transversa, disminución del crecimiento, fragilidad ungueal, etc. Se ha descrito desprendimiento de la lámina ungueal, ya sea por onicomadesis u onicosis masiva, en tratamientos quimioterápicos con doxorubicina, bleomicina sistémica o intralesional, 5-fluorouracilo, metotrexato y una amplia variedad de otros fármacos. El mecanismo patogénico de esta pérdida ungueal reside fundamentalmente en la afectación directa de la matriz, que inhibe su crecimiento por la acción del fármaco.

En el caso de las epotilonas su reciente aparición en el arsenal quimioterapéutico en seres humanos no ha permitido describir con detalle sus efectos adversos. Los trabajos y las series más amplias, pertenecientes a ensayos clínicos en fases I o II, han equiparado la frecuencia y el tipo de efectos secundarios al que se puede ver con los taxanos. De hecho, su mecanismo de acción es similar, al inducir una parada del ciclo celular tras estabilizar a los microtúbulos de las células neoplásicas. Los efectos adversos de los taxanos incluyen múltiples manifestaciones tanto cutáneas como ungueales (tabla 1). En nuestros casos, todos los signos y síntomas (onicolisis, hemorragias subungueales, paroniquia dolorosa y, finalmente, desprendimiento ungueal) ya han sido descritos con los taxanos, lo que quizá se explique por su mismo modo de actuación^{4,8}.

Esta toxicidad ungueal puede ejercer un papel importante en la calidad de vida del paciente y, con frecuencia, los criterios de toxicidad en los tratamientos quimioterápicos no incluyen este tipo de afectación. Recientemente se ha sugerido una redefinición de estos criterios en el caso de los taxanos⁴: grado 1 para decoloración, coiloniquia o piqueteado; grado 2 para pérdida parcial de la uña o dolor en lecho ungueal que no interfiera con la función; y grado 3 para pérdida parcial o dolor con interferencia de la función y para pérdida total. La aparición de similar afectación en el caso de las epotilonas debe hacer conocer este proceso, así como tener en cuenta el impacto del mismo en la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stachel SJ, Biswas K, Danishefsky SJ. The epothilones, eleutherobins, and related types of molecules. *Curr Pharm Des.* 2001;7:1277-90.
2. Altaha R, Fojo T, Reed E, Abraham J. Epothilones: a novel class of non-taxane microtubule-stabilizing agents. *Curr Pharm Des.* 2002;8:1707-12.
3. Sanmartín O, Botella R, Guillén C. Efectos adversos cutáneos de la quimioterapia. *Piel.* 1996;11:406-18.
4. Spazzapan S, Crivellari D, Lombardi D, et al. Nail toxicity related to weekly taxanes: an important issue requiring a change in common toxicity criteria grading? *J Clin Oncol.* 2002;20:2204-5.
5. Almagro M, Pozo JD, García J, Vázquez A, Fonseca E. Nail alterations secondary to paclitaxel therapy. *Eur J Dermatol.* 2000;10:146-7.
6. Correia O, Azevedo C, Pinto Ferreira E, Braga Cruz F, Polonia J. Nail changes secondary to docetaxel (Taxotere). *Dermatology.* 1999;198:288-90.
7. Llombart-Cussac A, Pivot X, Spielmann M. Docetaxel chemotherapy induces transverse superficial loss of the nail plate. *Arch Dermatol.* 1997;133:1466-7.
8. Vanhootehem O, Andre J, Vindevoghel A, Vandebossche L, Vandeviere A, Song M. Docetaxel-induced subungual hemorrhage. *Dermatology.* 1997;194:419-20.