

ORIGINALES

Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos

L. Hueso, O. Sanmartín, E. Nagore, R. Botella-Estrada, C. Requena, B. Llombart, C. Serra-Guillén, A. Alfaro-Rubio y C. Guillén

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Resumen. *Introducción.* El eritema acral (EA) es una reacción cutánea relativamente frecuente producida por diferentes agentes quimioterápicos. Otros términos con los que se le conoce son eritrodisestesia palmoplantar o síndrome pie-mano. Se presenta como un eritema doloroso en palmas y plantas asociado a parestesias en el contexto de un tratamiento oncológico. El EA parece ser dosis-dependiente, y tanto el pico plasmático como la dosis acumulada del quimioterápico determinan su aparición. La clínica y los hallazgos histopatológicos sugieren una citotoxicidad directa de la epidermis acral por las altas concentraciones de los quimioterápicos. Los agentes más frecuentemente implicados son doxorubicina, 5-fluorouracilo y derivados, citarabina y docetaxel. *Material y métodos.* Se presentan las características clínicas e histológicas de una serie de pacientes diagnosticados de eritema acral por quimioterápicos.

Se incluyeron en el trabajo todos los pacientes sometidos a quimioterapia que desarrollaron lesiones de eritema acral durante un período de tiempo comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2003.

Resultados y conclusión. Se encontraron 44 casos entre los 2.186 pacientes sometidos a quimioterapia, lo que supuso una incidencia del 2,01 % durante el período de estudio, y el 16,75 % de todas las lesiones cutáneas atribuidas a la quimioterapia.

El fármaco más frecuentemente relacionado fue el 5-fluorouracilo en infusión continua, y la mayor incidencia se dio en pacientes tratados con doxorubicina liposomal. El EA fue toxicidad limitante de dosis en el 29,5 % de los casos.

Los hallazgos histológicos variaron según la intensidad clínica de las lesiones, encontrando una dermatitis de interfase con necrosis de queratinocitos variable, dilatación del plexo vascular superficial y un escaso infiltrado inflamatorio.

El tratamiento más utilizado fue la piridoxina y las medidas locales como fomentos fríos, emolientes y corticoides tópicos.

Palabras clave: eritema acral, eritrodisestesia palmoplantar, síndrome pie-mano, quimioterapia, efectos adversos.

CHEMOTHERAPY-INDUCED ACRAL ERYTHEMA: A CLINICAL AND HISTOPATHOLOGIC STUDY OF 44 CASES

Abstract. *Introduction.* Acral erythema, also known as palmoplantar erythrodysesthesia or hand-foot syndrome, is a relatively common cutaneous reaction caused by a variety of chemotherapeutic agents. It presents during cancer treatment as painful erythema and paresthesia affecting the palms and soles. It seems to be dose dependent and its appearance is determined by both the peak plasma concentration and the cumulative dose of the chemotherapeutic agent. The symptoms and histopathology findings are suggestive of direct cytotoxicity affecting the epidermis of the extremities caused by high concentrations of chemotherapeutic agents. The most commonly implicated agents are doxorubicin, 5-fluoracil and its derivatives, cytarabine, and docetaxel.

Material and methods. We present the clinical and histologic characteristics of a series of patients diagnosed with chemotherapy-induced acral erythema.

Correspondencia:
Onofre Sanmartín.
Servicio de Dermatología.
Instituto Valenciano de Oncología.
C/ Profesor Beltrán Báguena, 8.
46009 Valencia. España.
osanmartinj@gmail.com

Aceptado el 12 de diciembre de 2007.

The study included all patients who developed acral erythema lesions following chemotherapy between January 2000 and December 2003.

Results and conclusions. Out of 2186 patients who underwent chemotherapy, 44 cases of acral erythema were identified, representing an incidence of 2.01 % during the study period and 16.75 % of all cutaneous lesions attributed to chemotherapy.

The most commonly implicated drug was 5-fluoracil administered by continuous infusion and the highest incidence was observed in patients treated with liposomal doxorubicin. Acral erythema was a dose-limiting toxic effect in 29.5 % of cases.

The histologic findings varied according to the clinical severity of the lesions and included interface dermatitis with variable keratinocyte necrosis, dilation of the superficial vascular plexus, and limited inflammatory infiltrate.

The most commonly used treatment was pyridoxine, along with topical treatments such as cold compresses, emollients, and topical corticosteroids.

Key words: acral erythema, palmoplantar erythrodysesthesia, hand-foot syndrome, chemotherapy, adverse effects.

Introducción

El eritema acral (EA) o síndrome pie-mano, o eritrodisestesia palmoplantar, es una reacción cutánea relativamente frecuente producida por diferentes quimioterápicos. Se cree que se trata de una reacción provocada por citotoxicidad directa del fármaco sobre la epidermis acral. Clínicamente se observa un eritema doloroso en palmas y plantas acompañado frecuentemente de parestesias. Se suele iniciar 24-48 horas después de la administración de la quimioterapia y se mantiene mientras dura el tratamiento, resolviéndose a las dos semanas de finalizarlo y repitiéndose tras nuevos ciclos.

Desde que fuera descrito en 1974 por Zuehlke, en pacientes con hipernefoma en tratamiento con mitotano¹, se han publicado en la literatura numerosos casos aislados y series cortas de pacientes con EA. La incidencia según los diferentes trabajos oscila entre el 6 y el 64 % de los pacientes tratados con quimioterapia y es una causa frecuente de reducción de dosis o suspensión del tratamiento quimioterápico (toxicidad limitante de dosis).

En la práctica clínica se emplean sobre todo dos clasificaciones para graduar la intensidad de la afectación, la de la

Organización Mundial de la Salud (OMS) y la de criterios de toxicidad común del *National Cancer Institute* (CTC NCI), que se resumen en la tabla 1.

Presentamos el estudio de los pacientes en tratamiento quimioterápico que fueron diagnosticados de EA por quimioterapia desde enero de 2000 a diciembre de 2003 en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO).

Material y métodos

Se incluyeron en el trabajo todos los pacientes sometidos a quimioterapia que desarrollaron lesiones compatibles clínicamente con EA por quimioterápicos.

Los pacientes fueron observados en el Servicio de Dermatología, en el hospital de día o en la sala de hospitalización del IVO. Se realizó un estudio prospectivo homogéneo seleccionándose los pacientes consecutivamente, según fueron atendidos por nuestro servicio. El tiempo de estudio y seguimiento de los pacientes fue de tres años, comprendidos entre enero de 2000 y diciembre de 2003, ambos inclusive.

Tabla 1. Clasificación clínica del eritema acral

Clasificación OMS		Clasificación CTC NCI	
Grado	Definición	Grado	Definición
1	Disestesias/parestesias, punzadas palmoplantares	1	Cambios cutáneos palmoplantares sin dolor (eritema, descamación)
2	Molestias al caminar o coger objetos. Eritema o edema palmoplantar sin dolor	2	Cambios cutáneos con dolor que no llega a interferir con la función
3	Edema y eritema dolorosos. Eritema y edema periungueales	3	Cambios cutáneos con dolor que llega a interferir con la función
4	Descamación, ampollas, ulceración. Dolor intenso		

CTC NCI: criterios de toxicidad común del *National Cancer Institute*; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Este estudio se ha llevado a cabo en la Fundación IVO. Se trata de un centro monográfico dirigido a la Oncología que consta de 150 camas. Los Servicios representados en este centro son los de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General, Ginecología, Urología, Otorrinolaringología y Dermatología, además de los servicios centrales de Radiodiagnóstico, Medicina Nuclear, Laboratorio y Anatomía Patológica. El IVO no cuenta con Unidad de Oncología Pediátrica, por lo que no se estudiaron niños con lesiones cutáneas secundarias a la quimioterapia. De acuerdo con los datos de la memoria de 2003 del IVO, el número de pacientes que recibe tratamiento en este hospital actualmente es de 21.936, con una afluencia anual media de 4.200 nuevos pacientes.

En todos los pacientes se realizó un examen clínico minucioso que incluyó exploración de la piel, mucosa oral y genital y faneras cutáneas. Se identificaron los agentes quimioterápicos utilizados y se determinó la localización y la gravedad de las lesiones, el inicio y la duración de la clínica y la sintomatología referida por el paciente. En casos seleccionados se efectuó una biopsia de la zona afectada.

Resultados

Epidemiología

Durante el período del estudio encontramos 44 pacientes afectados por EA por quimioterapia entre los 2.186 pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico. Esto su-

pone una incidencia de 2,01% y el 16,75% de todas las lesiones cutáneas inducidas por la quimioterapia recogidas en este período de tiempo.

El fármaco más frecuentemente relacionado con esta erupción fue el 5-fluoruracilo (5-FU), especialmente administrado en infusión continua (22,7% de los casos). Le siguieron en frecuencia el 5-FU en bolus (13,6%), el docetaxel (13,6%), la doxorubicina liposomal (11,3%) y la vinorelbina (9%).

Con respecto a la incidencia, el EA fue especialmente frecuente entre los pacientes tratados con doxorubicina liposomal (41,6% de los tratados), 5-FU en infusión prolongada (21,7%), citarabina (11%) y gemcitabina (6,4%).

En la tabla 2 se resumen los fármacos relacionados con EA en nuestra serie, relacionados con la localización y la intensidad de las lesiones según la clasificación CTC del NCI.

Desde el punto de vista estadístico, la eritrodisestesia palmoplantar se relacionó significativamente con el 5-FU en infusión continua y con la doxorubicina liposomal. Así mismo, con *p* muy cercanas al nivel de significación, encontramos relación con docetaxel, paclitaxel, gemcitabina y citarabina.

Clínica

El cuadro clínico consistió en eritema palmoplantar de grado variable, acompañado de disestesia y dolor a la presión. Las lesiones se iniciaron entre 5 y 7 días después del

Tabla 2. Casos de eritema acral en nuestra serie

Fármaco	Epidemiología				Intensidad			Localización	
	N.º casos	%	Pacientes en tratamiento	Incidencia	G1	G2	G3	Palmoplantar	PP y extra-PP
5-FU IC	10	22,7	46	21,7%	2	4	4	10	0
5-FU bolus	6	13,6	786	0,7%	1	4	1	6	0
Doxorrubicina	3	6,8	649	0,4%	0	2	1	3	0
Doxorrubicina-L	5	11,3	12	41,6%	0	3	2	3	2
Paclitaxel	2	4,5	127	1,5%	0	2	0	0	2
Docetaxel	6	13,6	156	3,2%	0	3	3	5	1
Metotrexato	3	6,8	323	0,9%	1	2	0	3	0
Vinorelbina	4	9	126	3,1%	1	2	1	4	0
Gemcitabina	2	4,5	31	6,4%	0	1	1	2	0
Citarabina	1	2,2	9	11%	0	1	0	1	0
Ciclofosfamida	2	4,5	991	0,2%	2	0	0	2	0
Total	44				7	24	13	37	5

5-FU: 5-fluorouracilo; G: grado; IC: infusión continua; L: liposomal; PP: palmoplantar.

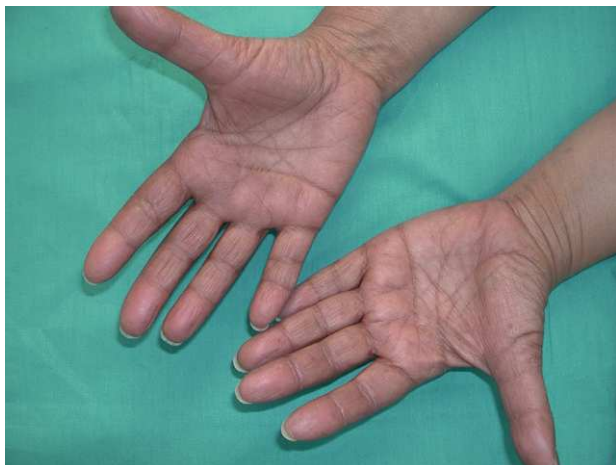


Figura 1. Eritema acral grado 1. Eritema sin molestias subjetivas.



Figura 3. Eritema acral grado 3. Eritema y ampollas. Molestias locales que impiden la actividad diaria.



Figura 2. Eritema acral grado 2. Eritema y fisuración. Molestias que no interfieren con la actividad diaria.



Figura 4. Lesiones extrapalmoplantares. Afectación del dorso de dedos y manos.

tratamiento y persistían una o dos semanas. Por lo general, la continuación del tratamiento reactivó las lesiones en todos los pacientes, siendo cada vez más intensas. En la mayor parte de los casos las manifestaciones clínicas y el grado de afectación fue mayor en los últimos ciclos de tratamiento, lo que sugiere un efecto acumulativo de la toxicidad.

La intensidad de la eritrodisestesia palmoplantar se graduó de acuerdo con la clasificación de CTC del NCI. Esta clasificación se basa fundamentalmente en las molestias que originan las lesiones, sin tener en cuenta la intensidad de la afectación clínica. Sin embargo, encontramos una buena correlación entre la intensidad clínica y las molestias originadas por las lesiones. Los pacientes con síndrome

pie-mano de intensidad G1 y G2 mostraban tan sólo eritema y descamación, con muy poco edema o fisuras (figs. 1 y 2). Los pacientes con grado 3 (13 casos) presentaban, por lo general, lesiones palmoplantares más intensas, con intenso eritema, edema, descamación y fisuración. Tres pacientes con afectación G3 desarrollaron lesiones ampollares, siendo éstas producidas por docetaxel, doxorubicina liposomal y gemcitabina (fig. 3).

Todos los pacientes presentaban al menos lesiones palmares. Generalmente, la afectación palmar fue más precoz y más intensa en todos los casos, mientras que la plantar apareció más tarde y lo fue menos.

Cinco pacientes desarrollaron lesiones extrapalmoplantares asociadas al síndrome pie-mano, pudiendo denominarlo EA de localización atípica. Estos casos presentaron lesiones en el dorso de dedos y manos, talones y pabellones auriculares (fig. 4). Las lesiones consistían en eritema

Tabla 3. Manifestaciones histológicas de los casos de eritema acral

Tipo EA	N.º pacientes	Clínica	Histología
G1	2	Eritema y descamación	Dilatación del plexo vascular superficial Degeneración hidrópica focal Ausencia de infiltrado inflamatorio Un caso con siringometaplasia escamosa ecrina
G2	3	Eritema, edema, fisuración	Dilatación vascular Edema en la dermis papilar Degeneración hidrópica focal Atipias nucleares del estrato basal Queratinocitos necróticos aislados Escaso infiltrado inflamatorio Un caso con siringometaplasia escamosa ecrina
G3 sin ampolla	3	Eritema, edema, fisuración, descamación	Dermatitis de interfase con escasos linfocitos Degeneración hidrópica basal Edema en la dermis papilar Hendiduras suprabasales Queratinocitos necróticos Un caso con siringometaplasia escamosa ecrina
G3 con ampolla	2	Eritema, edema, ampollas	Necrosis epidérmica completa Degeneración reticular en la dermis superficial
Dorso de mano	2	Eritema, descamación, vesículas aisladas	Degeneración hidrópica basal Queratinocitos necróticos aislados Infiltrado inflamatorio liquenoide escaso

y descamación asociados a dolor a la presión en la zona afecta. La afectación extrapalmar en el síndrome pie-mano fue producida por docetaxel, doxorubicina liposomal y paclitaxel.

La eritrodisestesia palmoplantar (EPP) fue toxicidad limitante de dosis en los 13 pacientes que desarrollaron afectación de grado 3 (29,5% de los casos).

Los fármacos que indujeron de forma significativa eritrodisestesia palmoplantar limitante de dosis fueron el 5-FU en infusión prolongada, la doxorubicina liposomal y el docetaxel.

Encontramos asociación significativa entre EA y onicolisis en 5 pacientes (11,36%). Se trataba de sujetos con lesiones de EA G2 y G3 inducidas por adriamicina (1), docetaxel (3) y 5 fluoruracilo en bolo (1). La onicolisis fue intensa en todos y supuso un factor añadido para que el EA constituyera toxicidad limitante de dosis.

Histología

Se obtuvieron 12 biopsias de pacientes con lesiones de EA inducidas por quimioterapia. Los hallazgos histológicos se resumen en la tabla 3.

La histología del EA por quimioterapia fue similar a la de las lesiones por citotoxicidad epidérmica de la quimioterapia. Encontramos una dermatitis de interfase con necrosis de queratinocitos en grado variable. Aparecieron así mismo alteraciones en la maduración de los queratinocitos

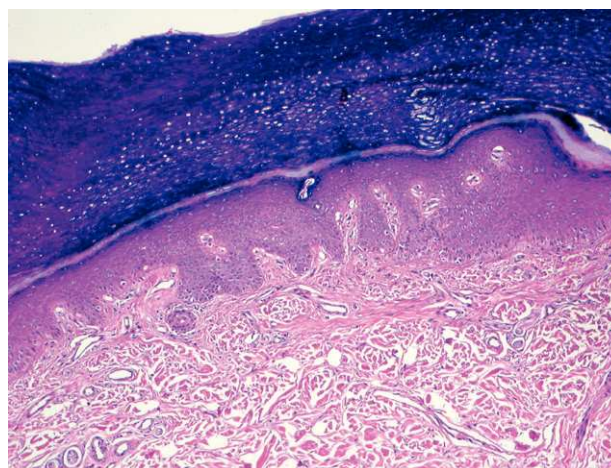


Figura 5. Eritema acral grado 1. Dilatación del plexo vascular en dermis papilar, áreas focales de degeneración hidrópica y necrosis aislada de queratinocitos. Hematoxilina-eosina, $\times 40$

basales, y una asociación frecuente a siringometaplasia escamosa ecrina. A diferencia de otros cuadros de citotoxicidad epidérmica, el infiltrado inflamatorio fue muy escaso o ausente.

Existió una correlación clínico-patológica entre la intensidad de las lesiones del EA y la afectación histológica. Los pacientes con EPP grado 1 (G1) muestran tan sólo dilatación del plexo vascular superficial y afectación focal del estrato basal (fig. 5). Los pacientes con EPP G2 muestran

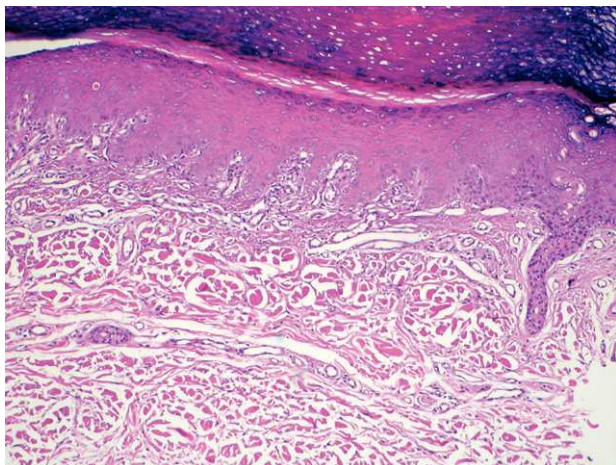


Figura 6. Eritema acral grado 2. Dilatación del plexo vascular en la dermis papilar y mayor grado de necrosis de queratinocitos. Hematoxilina-eosina, $\times 40$.

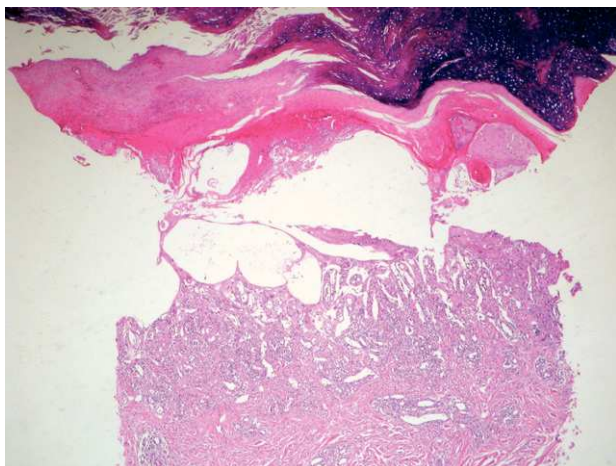


Figura 7. Eritema acral grado 3. Ampolla subepidérmica. Necrosis por coagulación de la epidermis e intensa dilatación vascular. Hematoxilina-eosina, $\times 10$.

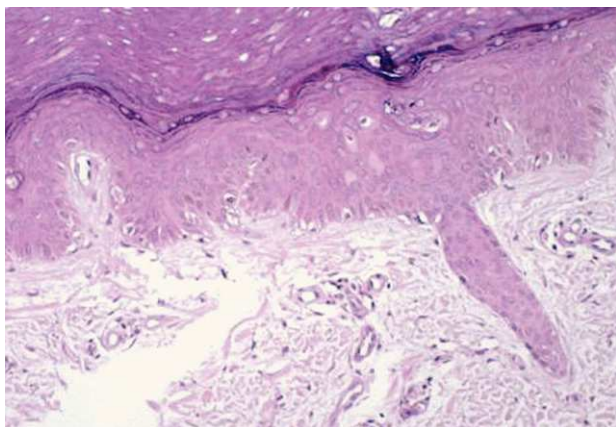


Figura 8. Siringometaplasia escamosa ecrina acompañada de necrosis de queratinocitos. Hematoxilina-eosina, $\times 100$.

dilatación del plexo vascular superficial, edema en dermis papilar, dermatitis de interfase con degeneración hidrópica basal y queratinocitos necróticos aislados (fig. 6). Los pacientes con EPP G3 muestran abundantes queratinocitos necróticos, intenso edema con despegamiento de la epidermis y dermatitis de interfase. En los casos con lesiones ampollares se produjo una necrosis completa del estrato epidérmico, con degeneración reticular de la dermis papilar (fig. 7).

En tres pacientes (25 % de las biopsias), encontramos cambios de siringometaplasia escamosa ecrina. Este hallazgo pudo verse tanto en biopsias de pacientes con afectación de grado 1 como de grados 2 y 3 (fig. 8).

Discusión

La incidencia del EA ha sido calculada en algunas series de casos entre el 6 y el 64 % de los pacientes tratados con diferentes regímenes quimioterápicos siendo, casi en el 80 % de los casos, formas leves de reacción (grados 1 y 2)²⁻⁶. En nuestra serie la incidencia del síndrome pie-mano encontrada entre todos los pacientes sometidos a quimioterapia fue del 2,01 % (44/2.186), suponiendo la reacción cutánea por quimioterapia más frecuente después de la alopecia, la mucositis y las hiperpigmentaciones.

Se han publicado casos aislados o series cortas de EA inducido por prácticamente todos los agentes citostáticos y, en ocasiones, resulta difícil valorar la influencia real de un agente determinado debido a la frecuencia de regímenes poli-quimioterápicos. Los quimioterápicos más relacionados son 5-FU y derivados, doxorubicina, citarabina, docetaxel y metrotexato.

El 5-FU es un agente implicado frecuentemente, y hasta el 34 % de los pacientes tratados con 5-FU en forma de infusión continua y el 13 % de los tratados con 5-FU en bolus llegan a desarrollar eritrodisestesia palmoplantar^{4,7-9}. En nuestra serie el 5-FU administrado en infusión continua fue la causa más frecuente de EA (22,7 %) y mostró una incidencia de 21,7 %. La capecitabina (Xeloda[®]) es un profármaco del 5-FU que se administra de forma oral y que presenta una incidencia similar de inducción de EA al 5-FU en infusión continua¹⁰⁻¹². Debe considerarse que en la actualidad se tiende a utilizar más la capecitabina que el 5-FU, lo que hace que este fármaco se encuentre entre los causantes más frecuentes de EA.

La doxorubicina es un agente quimioterápico ampliamente utilizado, sobre todo en regímenes poli-quimioterápicos, que ha sido relacionado con el síndrome pie-mano¹³⁻¹⁵. La doxorubicina liposomal (Caelix[®], Doxyl[®]) es una formulación de la doxorubicina en liposomas de polietilenglicol con una menor toxicidad hematológica y cardiológica y con una menor frecuencia de alopecia. Sin embargo, la toxicidad dermatológica, principalmente el EA,

es mucho más frecuente y su incidencia alcanza el 40% de los pacientes¹⁶⁻²². En nuestra serie la doxorubicina liposomal fue el agente quimioterápico con mayor incidencia de EA (41,6% de todos los pacientes tratados con este agente lo desarrollaron). En la actualidad la doxorubicina liposomal está siendo ampliamente utilizada en tumores de mama, ovario y sarcomas.

La citarabina es otro de los fármacos más ampliamente relacionados con el EA, sobre todo con la variedad ampollosa²³⁻²⁶. En nuestra serie, sin embargo, el único caso encontrado de EA en relación con la citarabina no fue ampolloso, por lo que no podemos confirmar esta relación.

El cuadro clínico del EA es prácticamente superponible en todos los pacientes cualquiera que sea el agente causal. Se caracteriza por la aparición de eritema, edema e incluso ampollas en palmas y plantas asociadas a molestias en forma de parestesias, dolor y escozor. Suele iniciarse a partir de las 48 horas de la administración de la quimioterapia y, en la mayor parte de los pacientes, las molestias locales preceden a las lesiones cutáneas. La afectación palmar suele ser más intensa que la plantar y las lesiones con frecuencia son más evidentes en pulpejos y zonas de apoyo. Las lesiones persisten una o dos semanas, empeorando con cada ciclo de quimioterapia, y el cuadro se resuelve tras la retirada del tratamiento o la reducción de la dosis²⁷.

En la práctica clínica se emplean diferentes clasificaciones para graduar la gravedad del EA; las dos más utilizadas para definir la gravedad del EA son las de la OMS y el NCI que se resumen en la tabla 1. La clasificación de la OMS se basa en el grado de afectación clínica y la del NCI (la utilizada en este trabajo) en la intensidad de las molestias originadas. Por lo general, y así lo hemos observado en este trabajo, la intensidad de las molestias se correlaciona con el aspecto clínico de las lesiones, sugiriendo una buena correlación entre ambas clasificaciones.

El EA puede aparecer en zonas atípicas, como el dorso de manos y pies, talones, codos o incluso pabellones auriculares²⁸, cara²⁹ o genitales³⁰. Se ha descrito la aparición de necrosis fálángica distal como manifestación grave del EA por doxorubicina liposomal²². En nuestra serie encontramos 5 casos en los que las lesiones afectaban preferentemente a la cara dorsal de manos y pies y a los talones (11,36% de los casos). En estos casos los agentes quimioterápicos relacionados fueron doxorubicina liposomal (2), paclitaxel (2) y docetaxel (1). Esta asociación entre taxanos y doxorubicina liposomal con lesiones de EA extra-palmoplantar encontrada en nuestra serie no ha sido previamente descrita. Sin embargo, la revisión de la literatura ha permitido encontrar casos muy similares a los de nuestros pacientes producidos, igualmente, por taxanos y doxorubicina liposomal³¹⁻³³.

En nuestra serie hemos encontrado 5 casos de EA asociado a onicolisis, siendo esta asociación estadísticamente significativa en nuestra serie, especialmente en lesiones de

EA de grado 3. La onicolisis fue especialmente frecuente en los casos graves de EA, se acompañó en muchos casos de lesiones periungueales y fue producida especialmente por docetaxel.

El EA constituye una causa importante de toxicidad limitante de dosis. En nuestra serie fue la causa de reducción de dosis o retirada del tratamiento en el 29,5% de los casos. El 5-FU en infusión continua, el docetaxel y la doxorubicina liposomal fueron los más relacionados con estas formas más graves de EA. Se trata de la toxicidad cutánea más frecuentemente limitante de dosis en tratamientos quimioterápicos, de hecho actualmente se considera el EA como la toxicidad limitante de dosis más importante en tratamientos como la doxorubicina liposomal y la capecitabina oral.

No se conoce con exactitud el mecanismo patogénico del EA inducido por quimioterapia. Inicialmente, debido a las similitudes clínicas e histológicas con la enfermedad injerto contra huésped, se pensó que se trataba de una enfermedad autoinmune. Se sugirió que los quimioterápicos inducían cambios en los receptores de la superficie celular que desencadenaban la reacción autoinmune³⁴. Sin embargo, en la actualidad, la hipótesis más probable y aceptada es que la eritrodisestesia palmoplantar es una reacción adversa directa del agente citostático sobre las células epidérmicas. Esto es debido a la relación de la dosis con la intensidad de las lesiones^{18,35,36} y a los hallazgos histopatológicos comunes a otras entidades producidas por citotoxicidad directa sobre la epidermis³⁷. En esta línea hemos encontrado en nuestro trabajo diferentes evidencias que sostienen este mecanismo de citotoxicidad directa:

1. Correlación entre la intensidad de las lesiones y la dosis, tanto la dosis acumulada como el pico plasmático alcanzado en cada tratamiento.
2. La reducción de la dosis del tratamiento o su retirada en los casos más graves condujo invariablemente a una mejoría o a la desaparición de las lesiones.
3. Los hallazgos histológicos son similares a otras reacciones inducidas por citotoxicidad directa.
4. Asociación estadísticamente significativa del EA con la onicolisis, lesión típica de citotoxicidad directa.

No existe una explicación clara de la distribución palmoplantar típica de esta reacción, y parece aceptable la existencia de factores físicos que la justifiquen. El estrato córneo grueso, el gradiente de temperatura, la anatomía vascular, el alto índice divisional, la ausencia de glándulas sebáceas, la abundancia de glándulas ecrinas y las papilas dérmicas anchas son factores característicos de palmas y plantas que pueden justificar esta localización. Algunos estudios sugieren una respuesta inmune especial a nivel de las glándulas ecrinas, favorecida por la excreción sudoral del agente citostático. Así, se ha demostrado una expresión

Tabla 4. Tratamiento del eritema acral

<i>Medidas generales</i>	<i>Tratamiento específico</i>
Reducción de dosis, prolongación del intervalo de administración, retirada del fármaco	Piridoxina (5-fluorouracilo, doxorubicina, doxorubicina-L, docetaxel, etopósido)
Elevación de la extremidad	Enfriamiento de manos y pies (docetaxel, doxorubicina-L)
Fomentos fríos	Corticoides orales (5-fluorouracilo, doxorubicina-L, metotrexato)
Evitar trabajo manual y deambulación excesivos	Corticoides tópicos (5-fluorouracilo, doxorubicina-L, cisplatino, docetaxel)
Emolientes	Dimetilsulfóxido 99 % tópico (doxorubicina-L)
Antibióticos tópicos	Vitamina E (capecitabina, docetaxel)
Analgésicos	

anómala de ICAM-1 en las células del ducto excretor ecrrino en pacientes con EA, lo que favorece la presencia de linfocitos NK para originar citotoxicidad directa³⁸.

No disponemos de series extensas de pacientes que describan los hallazgos histopatológicos del EA de forma sistemática. Por el contrario sí que existen evaluaciones histológicas de muchos casos clínicos aislados, o series cortas que muestran hallazgos similares a los observados en otras reacciones por citotoxicidad directa epidérmica de quimioterápicos^{5,20,39-48}. Estas reacciones se caracterizan por una dermatitis de interfase, acompañadas de un infiltrado escaso y un grado variable de necrosis epidérmica³⁷. De la revisión de la literatura se puede concluir que en la epidermis se aprecia degeneración hidrópica de la membrana basal, necrosis aislada de queratinocitos basales y atrofia relativa del estrato espinoso, apreciándose, en ocasiones, alteraciones en la maduración de los queratinocitos, aberraciones nucleares, mitosis atípicas o células multinucleadas. En la dermis se observa dilatación vascular, edema de dermis papilar y un infiltrado escaso en la unión dermo-epidérmica. En algunos casos se han descrito cambios en las glándulas ecrrinas, en forma de siringometaplasia escamosa ecrrina^{5,38,42,48-50}. Los resultados de nuestra serie permiten diferenciar una gradación de las manifestaciones histológicas del EA, que se corresponden con la intensidad clínica de las lesiones. Así, las reacciones leves (grado 1 y 2 de la OMS o grado 1 y 2 del NCI) muestran tan sólo a nivel epidérmico queratinocitos necróticos aislados en la capa basal, junto a algunas imágenes nucleares atípicas, y en las reacciones graves (grados 3 y 4 de la OMS y grado 3 del NCI) existe destrucción de la totalidad de la capa basal epidérmica, llegándose a formar vesículas e incluso necrosis epidérmica completa.

El principal diagnóstico diferencial histológico del EA debe realizarse con la enfermedad injerto contra huésped aguda³⁴, que puede también semejarse clínicamente u ocurrir simultáneamente al EA, haciendo el diagnóstico más complicado. La aparición en pacientes que reciben trasplantes alogénicos de médula ósea, la localización típica

inicial en la cara y zona torácica superior, la posibilidad de afectación de múltiples localizaciones, la afectación interna y el curso agresivo de la enfermedad de injerto contra huésped permiten diferenciar ambas entidades⁵¹.

La reducción de la dosis, la prolongación del intervalo de administración del fármaco y, en última instancia, la retirada del mismo son las únicas medidas terapéuticas que han demostrado amplia eficacia en la eritrodisestesia palmo-plantar.

Varios son los tratamientos propuestos en algunos de los casos aislados y series pequeñas publicados (tabla 4), siendo necesarios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para demostrar su eficacia¹¹.

Se ha obtenido alivio sintomático mediante el cuidado de las heridas para prevenir infecciones, elevación de los miembros para reducir el edema, fomentos fríos, emolientes, antibióticos tópicos y analgésicos^{11,28,52}. El enfriamiento de manos y pies durante la administración de la quimioterapia se ha utilizado con éxito parcial en la prevención del EA inducido por docetaxel⁵³, y puede reducir la gravedad y la frecuencia del EA asociado a doxorubicina liposomal²¹. Parece también aconsejable no realizar trabajo manual intenso ni caminar en exceso y evitar el calor local.

Los corticoides tópicos potentes han sido empleados con diferente éxito, obteniéndose mejores resultados si se administran conjuntamente con frío local y emolientes^{16,29,54-57}.

Los corticoides sistémicos pueden ser útiles en algunos casos y han sido utilizados con éxito para el tratamiento y prevención del EA asociado a 5-FU, doxorubicina liposomal, bleomicina y metotrexato. Se han utilizado la prednisona (1 mg/kg/día)^{56,58}, la dexametasona (8 mg/12 horas)¹⁷, la betametasona (1,5 mg/día)⁴⁹ o metilprednisolona intravenosa (1 mg/kg/día)⁵¹ desde un día antes y hasta 4 días después de la administración de la quimioterapia.

La piridoxina (vitamina B₆) parece ser el tratamiento más útil. En nuestra serie permitió en muchos casos la continuidad del tratamiento, sin necesidad de reducir la dosis del agente causal. Se ha utilizado con éxito a dosis de

300-500 mg/día para la prevención del EA asociado a 5-FU, docetaxel, etopósido y doxorubicina^{8,35,57,59,60}. Un ensayo clínico sobre un modelo canino demostró que la piridoxina retrasa la aparición del EA y reduce su gravedad durante la quimioterapia con doxorubicina liposomal⁶¹. Se desconoce su mecanismo de acción y se ha propuesto que podría regenerar las fibras nerviosas lesionadas⁶².

El tratamiento con dimetilsulfóxido tópico al 99%, 4 veces al día durante 14 días, se ha propuesto como una alternativa en el eritema acral producido por doxorubicina liposomal⁶³.

Recientemente ha sido utilizada la vitamina E en varios pacientes afectados de eritrodisestesia palmoplantar por regímenes quimioterápicos con capecitabina-docetaxel, obteniéndose mejoría en todos ellos y pudiéndose continuar la quimioterapia¹².

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zuehlke RK. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica*. 1974;148:90-2.
- Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:225-34.
- Chiara S, Nobile MT, Barzacchi C, Sanguineti O, Vincenti M, Di Somma C, et al. Hand-foot syndrome induced by high-dose, short-term, continuous 5-fluorouracil infusion. *Eur J Cancer*. 1997;33:967-9.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*. 1999;17:2412-8.
- Fariña MC, Andrade J, Soriano ML, Grillo R, Domine M, Martín L, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia. Descripción de cuatro casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 1998;89:385-91.
- Demircay Z, Gurbuz O, Alpdogan TB, Yucelten D, Alpdogan O, Kurtkaya O, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: a report of 15 cases. *Int J Dermatol*. 1997;36:593-8.
- Comandone A, Bretti S, LaGrotta G, Manzoni S, Bonardi G, Berardo R, et al. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome associated with 5-fluorouracil treatment. *Anticancer Res*. 1993;13:1781-3.
- Fabian CJ, Molina R, Slavik M, Dahlberg S, Giri S, Stephens R. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest New Drugs*. 1990;8:57-63.
- Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1998;16:3537-41.
- Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, LoRusso PM, Kuter I, Vogel C, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:485-93.
- Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract*. 2006;12:131-41.
- Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast*. 2006;15:414-24.
- Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, et al. Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1994;2:683-8.
- Ayash LJ, Elias A, Ibrahim J, Schwartz G, Wheeler C, Reich E, et al. High-dose multimodality therapy with autologous stem-cell support for stage IIIB breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1000-7.
- Gabra H, Cameron DA, Lee LE, Mackay J, Leonard RC. Weekly doxorubicin and continuous infusional 5-fluorouracil for advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74:2008-12.
- Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J, Kuzel TM, Eramo LR, VonRoenn J. Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. *Cancer*. 1995;75:2169-73.
- Titgan MA. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia associated with liposome-encapsulated doxorubicin (Doxil®) by oral dexamethasone. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1997;16:82a (Abstr. 288)
- Amantea M, Newman MS, Sullivan TM, Forrest A, Working PK. Relationship of dose intensity to the induction of palmar-plantar erythrodysesthesia by pegylated liposomal doxorubicin in dogs. *Hum Exp Toxicol*. 1999;18:17-26.
- Uzieli B, Jeffers S, Isacson R, Kutsch K, Wei-Tsao D, Yehoshua Z, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol*. 1995;13:1777-85.
- Cady FM, Kneuper-Hall R, Metcalf JS. Histologic patterns of polyethylene glycol-liposomal doxorubicin-related cutaneous eruptions. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:168-72.
- Molpus KL, Anderson LB, Craig CL, Puleo JG. The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;93:513-6.
- Palaia I, Angioli R, Bellati F, Basile S, Rabitti C, Panici PB. Distal phalange necrosis: a severe manifestation of palmar plantar erythrodysesthesia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:e1-2.
- Waltzer JF, Flowers FP. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema. *Arch Dermatol*. 1993;129:43-5.
- Whitlock JA, Wells RJ, Hord JD, Janco RL, Greer JP, Gay JC, et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide: an effective regimen without anthracyclines for refractory childhood acute non-lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 1997;11:185-9.
- Peters WG, Willemze R. Palmar-plantar skin changes and cytarabine. *Ann Intern Med*. 1985;103:805.
- Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, Phillips GL, Karanes C, Herzig GP. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood*. 1983;62:361-9.
- Vargas-Díez E, Abajo P, Fraga J, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Chemotherapy-induced acral erythema. *Acta Derm Venereol*. 1999;79:173-5.

28. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:457-61.
29. Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A case of docetaxel-induced erythrodysesthesia. *J Dermatol.* 2004;31:403-6.
30. Sorscher SM. Penile involvement with hand-foot syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:209-10.
31. Zimmerman GC, Keeling JH, Burris HA, Cook G, Irvin R, Kuhn J, et al. Acute cutaneous reactions to docetaxel, a new chemotherapeutic agent. *Arch Dermatol.* 1995;131:202-6.
32. Kreuter A, Gambichler T, Schlottmann R, Altmeyer P, Brockmeyer N. Psoriasiform pustular eruptions from pegylated-liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:224.
33. Lotem M, Hubert A, Lyass O, Goldenhersh MA, Ingber A, Peretz T, et al. Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Arch Dermatol.* 2000;136:1475-80.
34. Beard JS, Smith KJ, Skelton HG. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid, and alpha-interferon producing histologic features of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:325-30.
35. Mortimer JE, Anderson I. Weekly fluorouracil and high-dose leucovorin: efficacy and treatment of cutaneous toxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;26:449-52.
36. Díaz-Rubio E, Aranda E, Martín M, González-Mancha R, González-Larriba J, Barneto I. Weekly high-dose infusion of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1990;26:727-9.
37. Fitzpatrick JE. New histopathologic findings in drug eruptions. *Dermatol Clin.* 1992;10:19-36.
38. Tsuruta D, Mochida K, Hamada T, Ishii M, Wakasa K, Hashimoto S, et al. Chemotherapy induced acral erythema: report of a case and immunohistochemical findings. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:386-8.
39. Bastida J, Díaz-Cascajo C, Borghi S. Chemotherapy-induced acral erythema due to Tegafur. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:72-3.
40. Calista D, Landi C. Cytarabine-induced acral erythema: a localized form of toxic epidermal necrolysis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10:274-5.
41. Crider MK, Jansen J, Norins AL, McHale MS. Chemotherapy-induced acral erythema in patients receiving bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 1986;122:1023-7.
42. De Argila D, Domínguez JD, Iglesias L. Taxol-induced acral erythema. *Dermatology.* 1996;192:377-8.
43. De Argila D, Rivera R, López JL, Guerra A, Iglesias L. Eritema acral inducido por 5-fluorouracilo en infusión continua. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr.* 1993;84:315-8.
44. Portal I, Cardenal F, García-del-Muro X. Etoposide-related acral erythema. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34:181.
45. Ríos-Buceta L, Buezo GF, Peñas PF, Dauden E, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome and after treatment with Tegafur. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:80-1.
46. Rongioletti F, Ballestrero A, Bogliolo F, Rebora A. Necrotizing eccrine squamous syringometaplasia presenting as acral erythema. *J Cutan Pathol.* 1991;18:453-6.
47. Revenga F, Fernández DA, Grande C, Rodríguez JL, Vanaclocha F. Acute and painful erythema of the hands and feet. Acral erythema induced by chemotherapy. *Arch Dermatol.* 1997;133:499-500, 502-3.
48. Valks R, Fraga J, Porras-Luque J, Figuera A, García-Díaz A, Fernández-Herrera J. Chemotherapy-induced eccrine squamous syringometaplasia. A distinctive eruption in patients receiving hematopoietic progenitor cells. *Arch Dermatol.* 1997;133:873-8.
49. Tsuboi H, Yonemoto K, Katsuoka K. A case of bleomycin-induced acral erythema (AE) with eccrine squamous syringometaplasia (ESS) and summary of reports of AE with ESS in the literature. *J Dermatol.* 2005;32:921-5.
50. Lokich JJ, Moore C. Chemotherapy-associated palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;101:798-800.
51. Werchniak AE, Chaffee S, Dinulos JGH. Methotrexate-induced bullous acral erythema in a child. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:s93-5.
52. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:367-98.
53. Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M, Medina J, Von Hoff DD, Burris HA. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86:557.
54. Komamura H, Higashiyama M, Hashimoto K, Takeda K, Kimura H, Tani Y. Three cases of chemotherapy-induced acral erythema. *J Dermatol.* 1995;22:116-21.
55. Vakalis D, Ioannides D, Lazaridou E, Mattheou-Vakali G, Teknetzis A. Acral erythema induced by chemotherapy with cisplatin. *Br J Dermatol.* 1998;139:750-1.
56. Esteve E, Schillio Y, Vaillant L, Bensaid P, Missonnier F, Metman EH. Efficacité de la corticothérapie séquentielle dans un cas d'érythème acral douloureux secondaire au 5-fluoro-uracile à fortes doses. *Ann Med Interne (Paris).* 1995;146:192-3.
57. Vukelja SJ, Lombardo FA, James WD, Weiss RB. Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Intern Med.* 1989;111:688-9.
58. Brown J, Burck K, Black D, Collins C. Treatment of cytarabine acral erythema with corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:1023-5.
59. Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Insa A, Febrer MI. Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar por 5-fluorouracilo: respuesta favorable al tratamiento con piridoxina. *Med Cutan Iber Lat Am.* 1998;26:35-8.
60. Vukelja SJ, Baker WJ, Burris HA III. Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with taxotere. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1432-3.
61. Vail DM, Chun R, Thamm DH, Garrett LD, Cooley AJ, Obradovich JE. Efficacy of pyridoxine to ameliorate the cutaneous toxicity associated with doxorubicin containing pegylated (Stealth) liposomes: a randomized, double-blind clinical trial using a canine model. *Clin Cancer Res.* 1998;4:1567-71.
62. Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes of peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B1, B6 and B12—light and electron microscopy findings of the saphenous nerve in the rabbit. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1990;33:113-21.
63. López AM, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;44:303-6.