

Correspondencia:
Aquilina Ramírez Santos.
Departamento de Dermatología. Facultad de Medicina.
C/ San Francisco, s/n.
15782 Santiago de Compostela. La Coruña. España.
jaime.toribio@usc.es

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bickers DR, Frank J. The porphyrias. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, et al, editors. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw Hill; 2003. p. 1435-66.
- Méndez M, Rossetti MV, del C Batlle AM, Parera VE. The role of inherited and acquired factors in the development of porphyria cutanea tarda in the Argentinean population. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52 3 Pt 1:417-24.
- Frank J, Poblete-Gutiérrez P, Weiskirchen R, Gressner O, Merk HF, Lammert F. Hemochromatosis gene sequence deviations in German patients with porphyria cutanea tarda. *Physiol Res*. 2006;55 Suppl 2:75-83.
- Bulaj ZJ, Phillips JD, Ajioka RS, Franklin MR, Griffen LM, Guinee DJ, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood*. 2000;95:1565-70.
- Sams H, Kiripolsky MG, Bhat L, Stricklin GP. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, alcoholism and hemochromatosis: a case report and review of the literatura. *Cutis*. 2004;73: 188-90.
- Mehrany K, Drage LA, Brandhagen DJ, Pittelkow MR. Association of porphyria cutanea tarda with hereditary hemochromatosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:205-11.
- Brady JJ, Jackson HE, Roberts AG, Morgan RR, Whatley SD, Rowlands GL. Co-inheritance of mutation in the uroporphyrinogen decarboxilasa and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol*. 2000;115:868-74.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
- Soto L, Vega A, Goyanes V, Valverde D. Hemochromatosis in Galicia (NW Spain) a Celtic influence? *Clin Genet*. 2000; 57:454-5.
- González-Hevilla M, de Salamanca RE, Morales P, Martínez-Laso J, Fontanellas A, Castro MJ, et al. Human leukocyte antigen haplotypes and HFE mutations in Spanish hereditary hemochromatosis and sporadic porphyria cutanea tarda. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:456-62.
- Roberts AG, Whatley SD, Morgan RR, Worwood M, Elder GH. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282-Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet*. 1997;349:321-3.
- Santos M, Clevers HC, Marx JJ. Mutations of the hereditary hemochromatosis candidate gene HLA-H in porphyria cutanea tarda. *N Engl J Med*. 1997;336:1327-8.
- Sanpietro M, Piperno A, Lupica L, Arosio C, Vergani A, Corbetta N, et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*. 1998;27:181-4.
- Martinelli AL, Zago MA, Roselino AM, Filho AB, Villanova MG, Secaf M, et al. Porphyria cutanea tarda in Brazilian patients: association with hemochromatosis C282Y mutation and hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3516-21.
- Chiaverini C, Halimi G, Ouzan D, Halfon P, Ortonne JP, Lacour JP. Porphyria cutanea tarda, C282Y, H63D and S65C HFE gene mutations and hepatitis C infection: a study from southern France. *Dermatology*. 2003;206:212-6.
- Toll A, Celis R, Ozalla MD, Bruguera M, Herrero C, Ercilla MG. The prevalence of HFE C282Y gene mutation is increased in Spanish patients with porphyria cutanea tarda without hepatitis C virus infection. *JEADV*. 2006;20: 1201-6.
- D'Amato M, Macri A, Griso D, Biolcati G, Ameglio F. Are His63Asp or Cys282Tyr HFE mutations associated with porphyria cutanea tarda? Data of patients from central and southern Italy. *J Invest Dermatol*. 1998;111:1241-2.
- Sarkany RPE. The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:225-32.
- Méndez M, Poblete-Gutiérrez P, García-Bravo M, Wiederholt T, Morán-Jiménez MJ, Merk HF, et al. Molecular heterogeneity of familial cutanea tarda in Spain: characterization of 10 novel mutations in the UROD gene. *Br J Dermatol*. 2007;157:501-7.

Melanoma en un paciente con enfermedad de Parkinson

C. Garrido, S. Gallego, F. Vanaclocha y P.L. Ortiz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Sr. Director:

En la literatura existe discusión sobre la asociación entre melanoma y enfermedad de Parkinson (EP), y también sobre el posible efecto causal del tratamiento con levodopa y rasagilina en la aparición de melanoma. Presentamos el caso de una mujer de 81 años, caucásica, fototipo III, ama de casa, sin antecedentes de eritema solar ni antecedentes

familiares de melanoma, que consultó por una lesión pigmentada en la mejilla derecha de un año de evolución. El diagnóstico anatomopatológico fue de lentigo maligno y se trató mediante extirpación. Como antecedente personal presentaba una enfermedad de Parkinson idiopática en tratamiento con Sinemet® (levodopa/carbidopa) y Azilect® (rasagilina) desde hacía 18 meses. Con el objeto de decidir

suspender o no la medicación en nuestra paciente realizamos una revisión de la literatura.

En la ficha técnica de Sinemet® se advierte sobre la posibilidad de que levodopa active un melanoma, por lo que se contraindica su uso en pacientes con lesiones cutáneas sospechosas o con antecedentes de melanoma. La asociación entre el tratamiento con levodopa y el melanoma fue descrita por primera vez en 1972 por Skibba et al¹, quienes publicaron un caso de melanoma recurrente tras tratamiento con levodopa. La hipótesis nace del hecho de que la dopamina (neurotransmisor deficitario en la EP) y la melanina comparten vías metabólicas comunes y se sugiere que la levodopa exógena pueda tener algún efecto en la síntesis de melanina, incrementando la melanogénesis y estimulando el crecimiento del melanoma. A lo largo de los años setenta a noventa se van publicando sucesivamente casos y series de casos en la misma línea. En 2003 Fiala et al² (Texas) publican una revisión con todos los casos publicados hasta el momento (43) añadiendo otros 11 de su institución; analizan la media de edad al diagnóstico de ambas enfermedades, si el diagnóstico de melanoma se produce antes o después de iniciar la terapia con levodopa, el tiempo medio entre el inicio del tratamiento con levodopa y la aparición del melanoma y la cantidad media de levodopa consumida antes del diagnóstico de melanoma. Los datos resultan heterogéneos y en ningún caso concluyentes, por lo que se sugiere que la relación entre el tratamiento con levodopa y el melanoma parece más una coincidencia que una relación causal.

En 2006 Olsen et al³ (Dinamarca) publican un estudio retrospectivo de casos-controles (casos: 8.090 pacientes con EP; controles: 32.236 personas del registro central) en el que miden la prevalencia de cáncer desde 1943 hasta la fecha del diagnóstico de EP (misma fecha en los controles correspondientes). Encuentran una mayor prevalencia de melanoma en pacientes con EP (*odds ratio* [OR] 1,44; intervalo de confianza [IC] 1,03-2,01); esta prevalencia aumenta el año previo al diagnóstico de EP (OR 3,2; IC 1,26-8,1). Con estos datos concluyen que debe existir un factor ambiental o genético común a ambas enfermedades y que la asociación entre ambas entidades no se debe al tratamiento con levodopa. Los mismos autores⁴ publican en 2007 un estudio retrospectivo de cohorte con 14.088 pacientes con EP en quienes miden la incidencia de cáncer desde el diagnóstico de EP hasta 2002. En ellos encuentran un riesgo incrementado de melanoma respecto a la población general (riesgo relativo [RR] 1,85; IC 1,37-2,46). De modo especial, encuentran una mayor asociación con melanoma en el grupo de Parkinson idiopático (OR 3,9; IC 1,6-9,8), mientras que esta asociación no es estadísticamente significativa en el grupo de otros parkinsonismos. Por otra parte confirman que el riesgo de melanoma no depende del tratamiento con levodopa ni de la dosis acumulada. Concluyen, por tanto, que el incremento de inci-

dencia de melanoma en pacientes con EP se restringe a aquellos con EP idiopática y este no depende del tratamiento.

Respecto a rasagilina, en la ficha técnica de Azilect® (autorizado en 2005) se advierte sobre la posible asociación con la aparición de melanoma, por lo que se aconseja una evaluación por un especialista ante cualquier lesión sospechosa. Las advertencias en la ficha técnica se deben a un ensayo clínico⁵ con 472 pacientes, aleatorizado y controlado con placebo, en el que aparecieron 3 casos nuevos de melanoma (todos ellos en la rama de tratamiento). Actualmente está pendiente un estudio poscomercialización.

En resumen, no existe ningún estudio epidemiológico que demuestre una asociación causal entre levodopa y melanoma, por lo que no se debería retirar dicha medicación en pacientes con melanoma ni contraindicar su uso en pacientes con melanoma previo. Sugerimos que se reevalúe la posibilidad de modificar la ficha técnica para evitar ansiedad en los pacientes de Parkinson que puedan estar afectados también de melanoma. En el momento actual se considera (Zanetti et al⁶) que existe una asociación entre EP y melanoma sin haberse esclarecido aún si esta se debe a un patrón genético común o a la existencia de un factor externo asociado a ambas entidades. En cuanto al uso de rasagilina, faltan estudios para poder determinar una actitud al respecto.

Correspondencia:
P.L. Ortiz Romero.
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.
portiz.hdoc@salud.madrid.org

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Skibba JL, Pinckley J, Gilbert EF, Johnson RO. Multiple primary melanoma following administration of levodopa. *Arch Pathol.* 1972;93:556-61.
2. Fiala KH, Whetteckey J, Manyam BV. Malignant melanoma and levodopa in Parkinson's disease: casualty or coincidence? *Parkinsonism Relat Dis.* 2003;9:321-7.
3. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K. Malignant melanoma and other types of cancer preceding Parkinson disease. *Epidemiology.* 2006;17:582-7.
4. Olsen JH, Tangerud K, Wermuth L, Frederiksen K, Friis S. Treatment with levodopa and risk for malignant melanoma. *Mov Disord.* 2007;22:1252-7.
5. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of Rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005;62:241-8.
6. Zanetti R, Loria D, Rosso S. Melanoma, Parkinson's disease and levodopa: casual or spurious link? A review of the literature. *Melanoma Res.* 2006;16:201-6.