

Toxicodermia por capecitabina. Presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura

M. Gutiérrez-Pascual^a, M. Sols-Candela^a, F. Pinedo^b y J.L. López-Esteban^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Alcorcón. Madrid. España.

Sr. Director:

La capecitabina es un agente antineoplásico de la familia de las fluoropirimidinas, indicado en el cáncer colorrectal metastásico y el cáncer de mama avanzado. Su principal efecto secundario cutáneo es el síndrome mano-pie (HFS). También se han descrito en la literatura casos de hiperpigmentación cutánea, alteraciones ungueales y afectación de las mucosas secundarias a dicho fármaco. La capecitabina

se convierte en 5-fluorouracilo (5-FU) mediante una enzima, la timidín fosforilasa, que se encuentra en mayor concentración en el tejido tumoral. Se administra por vía oral y sus efectos secundarios sistémicos son menores que con el 5-FU¹. Presentamos dos nuevos casos de toxicodermia por capecitabina donde, además de un HFS, se asocia un cuadro de hiperpigmentación cutánea localizada y de afectación ungueal grave.

Se trata de dos varones de 53 y 79 años diagnosticados de adenocarcinoma de colon estadio III de Dukes. Tras una sigmoidectomía laparoscópica inician tratamiento adyuvante con capecitabina (Xeloda[®]) en dosis de 4.000 mg/día y 3.000 mg/día, respectivamente. Nuestro primer paciente consulta por lesiones cutáneas de 15 días de evolución que se localizaban en las palmas sin disestesia palmoplantar asociada, tras el tercer ciclo quimioterápico. A la exploración física observamos máculas marronáceas de 0,3 cm en ambas palmas, junto a intensa descamación e hiperpigmentación periungueal y moderado eritema en las falanges distales (fig. 1). Nuestro segundo paciente refiere eritema y erosiones palmoplantares que se iniciaron tras el segundo ciclo de capecitabina. A la exploración se apreciaba eritrosis palmoplantar intensa, junto a lesiones vesiculoerosivas periungueales y onicopatía importante (fig. 2). Con el diagnóstico de toxicodermia por capecitabina y HFS asociado, se realiza una biopsia cutánea (fig. 3) que confirma nuestro diagnóstico; se inicia tratamiento con



Figura 1. Hiperpigmentación palmar junto a eritema y descamación periungueal.



Figura 2. Eritrosis plantar, onicomadesis, hemorragias subungueales y lesiones vesiculoerosivas periungueales.

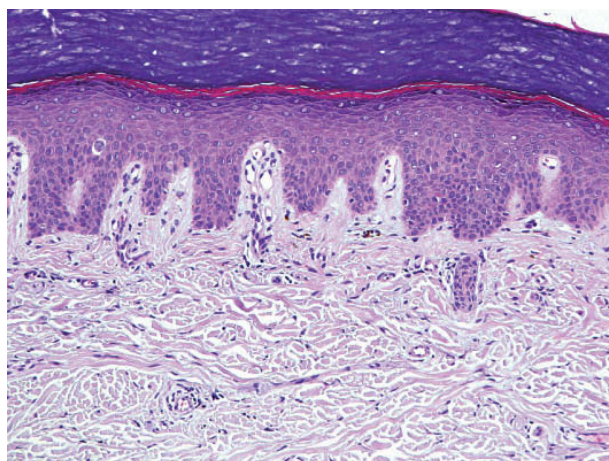


Figura 3. Epidermis respetada, leve dilatación del plexo vascular superficial e incontinencia pigmentaria (tinción de hematoxilina-eosina, x100).

corticoides y antibióticos tópicos, y se lleva a cabo una reducción de la dosis de capecitabina a 2.500 mg/día en el primer caso, y una suspensión definitiva del tratamiento en el segundo. Los pacientes presentaron un aclaramiento progresivo de las lesiones cutáneas, persistiendo únicamente discreta perionixis y onicodistrofia secundaria 4 meses más tarde en nuestro segundo paciente.

El HFS secundario a capecitabina se presenta en un 50-68% de los pacientes tratados² con dicho fármaco. Se caracteriza por eritema y dolor palmoplantar y puede llevar a ulceraciones distales si no disminuimos la dosis o retiramos el fármaco definitivamente³. Su etiopatogenia es desconocida aunque se postulan dos teorías, ambas dependientes de la dosis. La primera hipótesis hace referencia a una menor concentración de timidin fosforilasa en las zonas acrales, lo que provocaría una mayor acumulación de la misma en dicha localización. La segunda aboga por una mayor eliminación farmacológica a través de las glándulas ecrinas, que al estar en mayor concentración en la región palmoplantar también provocaría una mayor dosis acumulativa en esta zona². El HFS puede aparecer tras la toma de otros fármacos quimioterápicos, principalmente de la familia de las fluoropirimidinas, como es el 5-FU, metabolito activo de la capecitabina⁴. En nuestros dos pacientes se presentan sendos HFS en distintos grados de intensidad, en el primero de características leves y en el segundo de características graves. El tratamiento es sintomático con emolientes y corticoides tópicos, aunque recientemente se ha sugerido la posibilidad de añadir un inhibidor de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) de forma simultánea al tratamiento quimioterápico, ya que parece disminuir la intensidad del HFS. La DPD es la responsable del catabolismo de más del 80% de las fluoropirimidinas. Si al añadir un inhibidor de esta enzima al tratamiento quimioterápico disminuye la intensidad del HFS, esto indica que posiblemente sea un producto de degradación del fármaco el responsable del HFS⁵.

Otros efectos secundarios cutáneos menos frecuentes provocados por la capecitabina son mucositis⁶, onicólisis y onicomadesis⁷, hiperpigmentaciones cutáneas localizadas o generalizadas⁸, cambios esclerodermiformes acrales y queratodermias palmoplantares adquiridas.

La hiperpigmentación, efecto secundario llamativo en nuestro primer paciente, aparece en un 3% de los pacientes tratados con capecitabina⁸. El primer caso publicado data de 2002⁹, la mayoría se han descrito en personas de raza negra y oriental, y hasta la fecha sólo hemos encontrado dos casos publicados en caucásicos^{8,10}. Ninguno de los dos aportaba un estudio histológico, por lo que no hemos podido realizar estudios comparativos con los hallazgos encontrados en nuestro paciente. Las causas de la hiperpigmentación son desconocidas, aunque se postulan dos teorías: una estimulación directa de la melanogénesis o una hiperpigmentación postinflamatoria⁸. En nuestro

caso, dado que histológicamente no se aprecia un incremento del número de melanocitos, y sí datos de incontinencia pigmentaria, podríamos encuadrarla dentro de esta segunda hipótesis.

La afectación ungueal por el uso de capecitabina no queda prácticamente reflejada en la literatura. En nuestra búsqueda hemos encontrado un único caso publicado⁷, donde se postulan como posibles mecanismos responsables de la onicólisis, la toxicidad directa farmacológica o la colonización bacteriana o fúngica secundaria, así como el cese de la actividad mitótica de la matriz ungueal en el caso de la onicomadesis.

Presentamos dos nuevos casos de toxicodermia por capecitabina, donde junto con la manifestación cutánea más frecuente, el HFS, se asocian otros efectos tóxicos cutáneos excepcionales, la hiperpigmentación cutánea localizada y la afectación ungueal. Dado que se trata de un agente anti-neoplásico cuyo uso se está incrementando en los últimos tiempos, debemos conocer sus posibles efectos adversos para conseguir un mejor manejo clínico.

Correspondencia:
Marta Gutiérrez Pascual.
C/ Budapest, 1.
28922 Alcorcón. Madrid. España.
mgutierrezp@fhalcorcon.es

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Seidman AD. Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30:6-10.
2. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs.* 2004;8:31-40.
3. Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology.* 2004;18:1161-8.
4. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:281-90.
5. Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines? *Clin Cancer Res.* 2008;14:8-13.
6. Bell KA, Perna AG, Hsu S. Mucositis a treatment-limiting side effect in the use of capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:790-1.

7. Chen GY, Chen YH, Hsu NM, Tsao CJ, Chen WC. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol.* 2001;145:521-2.
8. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez JC. Hiperpigmentación secundaria a capecitabina. *Actas Dermosifiliogr.* 2007; 98:491-3.
9. Pui JC, Meehan S, Moskovits T. Capecitabine induced cutaneous hyperpigmentation: report of a case. *J Drug Dermatol.* 2002;1:202-5.
10. Tavares-Bello R. Capecitabine-induced hand-foot syndrome and cutaneous hyperpigmentation in an elderly vitiligo patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1434-5.

Metástasis cutáneas atípicas de adenocarcinoma mucinoso prostático con células en anillo de sello

N. López-Navarro^a, J.C. López-Sánchez^b, J.E. Pérez-Enríquez^c, R.J. Bosch^a y E. Herrera^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. ^cServicio de Urología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Sr. Director:

Las metástasis cutáneas de carcinoma de próstata son extremadamente raras. Cuando se presentan suelen aparecer como nódulos múltiples localizados en la zona suprapúbica o en la cara anterior de los muslos. La aparición de lesiones a distancia fuera de las localizaciones típicas es poco frecuente, con tan solo 14 referencias en los últimos 25 años. Presentamos un caso de metástasis cutáneas de adenocarcinoma de próstata de presentación atípica, resaltando además la utilidad del marcador inmunohistoquímico para el antígeno específico de la próstata (PSA) ante metástasis cutáneas de origen desconocido en varones de edad avanzada.

Se trata de un varón de 62 años con aparición de lesiones nodulares múltiples localizadas en el tórax, las axilas y la cara, que se habían desarrollado durante los últimos 3 meses. Eran especialmente numerosas en la cara, donde se concentraban en la mitad derecha, extendiéndose hacia el cuero cabelludo (fig. 1). Como síntomas acompañantes relataba disnea de esfuerzo y dolor costal con la inspiración profunda de 4 meses de evolución y dificultad en la mic-

ción durante los últimos dos años. Bajo la sospecha clínica de metástasis cutáneas se practicó una biopsia de una de las lesiones localizadas en el tórax. El estudio histológico reveló un nódulo tumoral dérmico bien delimitado sin contactar con la epidermis. Se hallaba formado por células epitelioides indiferenciadas, dispuestas formando cordones y con morfología en anillo de sello (fig. 2A y B). Estas células estaban inmersas en un estroma mucinoso (fig. 2C). En el panel inmunohistoquímico se detectó positividad intensa para CAM 5.2 y PSA (fig. 2D). Dados los resultados obtenidos hasta el momento, se realizaron exploraciones complementarias centradas especialmente en el estudio prostático. Entre las pruebas complementarias destacaban: anemia normocítica, PSA de 3.901 ng/ml; infiltrados alveolo intersticiales bibasales en la radiografía de tórax, y en la tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominopélvica, una vejiga con paredes engrosadas e irregulares, adenopatías paratraqueales derechas, subcarinales, paraaórticas, interaortocavas junto a un patrón blástico óseo, ambos compatibles con un patrón metastático. El tacto rectal mostró una próstata aumentada de tamaño, sin surco, mal delimitada, fija y con nódulos pétreos a la palpación de ambos lóbulos. La biopsia de próstata reveló un adenocarcinoma que afectaba al 90% de ambos lóbulos (Gleason 8). Era especialmente destacable que la histología del tumor primario era similar a la de las metástasis cutáneas, presentando células en anillo de sello inmersas en un estroma mucinoso. Dado lo avanzado de la enfermedad se decidió tratamiento paliativo con goserelina 10,8 mg por vía subcutánea trimestrales (análogo de la hormona liberadora de gonadotropina); el paciente mostró una disminución progresiva en el número de lesiones cutáneas en los meses sucesivos.

Las metástasis cutáneas de tumores internos son infrecuentes en la práctica clínica diaria. En el caso de las mujeres el origen más frecuente de las metástasis cutáneas es el adenocarcinoma de mama, siendo el carcinoma epidermoide de pulmón el más frecuente en los varones. La aparición de metástasis cutáneas en pacientes con cáncer de



Figura 1. Lesiones nodulares múltiples en la región facial.