

## Lupus cutáneo discoide inducido por capecitabina



### Capcetabine-Induced Discoid Cutaneous Lupus

Sr. Director:

La capecitabina es un agente quimioterápico, profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU), de administración oral. Se absorbe a nivel intestinal y, posteriormente, sufre una serie de transformaciones enzimáticas mediante la vía de la timidina fosforilasa hasta convertirse en el metabolito biológicamente activo, el 5-FU<sup>1</sup>.

Su uso se ha incrementado en los últimos años, fundamentalmente para el tratamiento del cáncer del tracto gastrointestinal y de mama, debido a la vía oral de administración y a su mejor perfil de toxicidad, con una incidencia de efectos adversos graves menor que el 5-FU. Entre los efectos adversos cutáneos, el más frecuente es la eritrodismestesia palmoplantar<sup>2</sup>. Asimismo, se han descrito casos de lupus cutáneo asociado a capecitabina, en su mayoría de tipo subagudo.

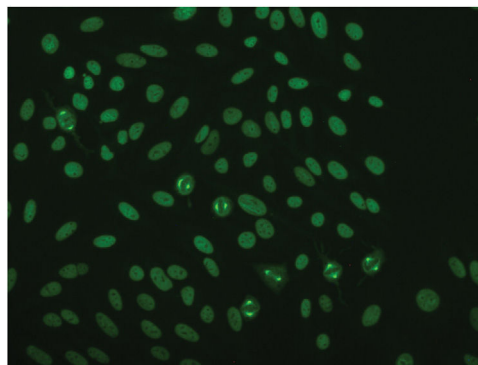
Presentamos el caso de un varón de 62 años que fue remitido a Dermatología desde Oncología para la valoración de unas lesiones cutáneas pruriginosas en la cara y el tórax de 2 meses de evolución. Entre sus antecedentes personales destacaban una hipertensión arterial, una dislipidemia y una hiperuricemia, por las que recibía el mismo tratamiento desde hacía años. Además, presentaba un carcinoma epidermoide esofágico con metástasis óseas, por el que había comenzado el tratamiento con capecitabina 7 meses antes.

En la exploración física se objetivaron unas placas redondeadas eritematovioláceas, de un tamaño aproximado de 3 cm, con descamación focal, localizadas en las mejillas. En el escote presentaba 2 placas eritematovioláceas de mayor tamaño (fig. 1). No se identificaron otras lesiones de interés en el resto de la superficie cutánea examinada.

Dadas las características de las lesiones, se consideraron los siguientes posibles diagnósticos: lupus cutáneo, síndrome de Sweet, exantema fijo medicamentoso y linfoma cutáneo. Se solicitó analítica con estudio inmunológico, en el que destacaban unos anticuerpos antinucleares positivos a título 1/1.280, con un patrón de fluorescencia tipo NuMA-



**Figura 1** Placas eritematovioláceas a nivel facial y región del escote.



**Figura 2** Inmunofluorescencia indirecta anti-NuMA 1: tinción granular nuclear con tinción de fibras del huso mitótico. Imagen cortesía del Dr. Eiras (Departamento de Inmunología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela).

1 (fig. 2). Los anticuerpos anti-ADN, anti-ENA y antihistonas resultaron negativos.

Se realizó biopsia de una de las lesiones para estudio histopatológico, en el que se objetivó un infiltrado inflamatorio denso, localizado tanto en la epidermis como en los folículos pilosebáceos, compuesto en su mayoría por linfocitos e histiocitos, y con escasas células plasmáticas. Focalmente se identificaban queratinocitos disqueratósicos. Destacaban unas zonas con una atrofia epidérmica, paraqueratosis y un engrosamiento de la membrana basal, que se alternaban con otras en las que la arquitectura se encontraba mejor conservada. Asimismo, se apreciaban unos depósitos de mucina ligeros en la dermis reticular (fig. 3).

Con estos hallazgos, el diagnóstico fue de un lupus cutáneo discoide inducido por capecitabina. Se suspendió el tratamiento con capecitabina, que fue sustituida por la combinación de carboplatino y plactaxel, con lo que las lesiones se resolvieron de forma paulatina hasta su resolución 3 meses después, con hiperpigmentación residual.

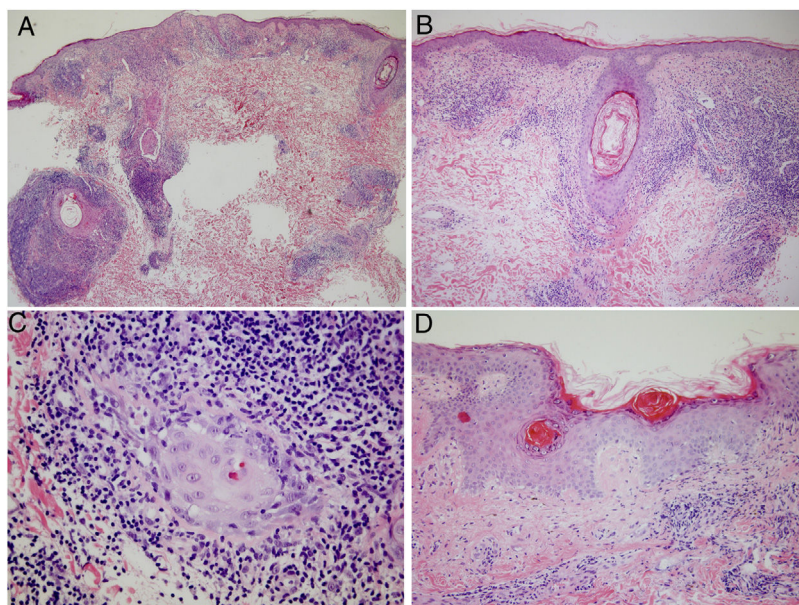
El lupus eritematoso inducido por fármacos consiste en la aparición de unas manifestaciones cutáneas compatibles con un lupus, tanto sistémico como formas cutáneas limitadas, coincidiendo con la introducción de un nuevo fármaco. Existen multitud de fármacos capaces de desencadenarlo. El tiempo de latencia es variable, desde unas pocas semanas en algunos casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo hasta más de 6 meses en el lupus eritematoso cutáneo crónico. Los síntomas suelen revertir tras la suspensión del fármaco sospechoso. La etiopatogenia todavía es desconocida, aunque se postula que interviene tanto la susceptibilidad individual como el propio metabolismo del fármaco<sup>3</sup>.

El lupus eritematoso cutáneo crónico inducido por fármacos es una entidad infrecuente. Se caracteriza por unas lesiones eritematoescamosas, localizadas preferentemente en las zonas fotoexpuestas, que tienden a resolverse dejando una cicatriz atrófica. Se ha relacionado con capecitabina, 5-FU y anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab)<sup>3</sup>.

El perfil inmunológico suele demostrar únicamente ANA positivos. En nuestro caso, los anticuerpos antinucleares presentaban un patrón de fluorescencia característico conocido como NuMA-1. Se trata de un subtipo infrecuente (< 1%)

**Tabla 1** Casos publicados hasta el momento de lupus cutáneo en relación con capecitabina

Autores	Hallazgos histológicos	Hallazgos inmunológicos	Diagnóstico	Tiempo de latencia	Evolución de las lesiones tras suspender el tratamiento
Weger et al. <sup>5</sup> (2007)	Atrofia epidérmica, dermatitis de interfase con cambios citolíticos en los queratinocitos de la capa basal y mucinosis marcada	Anti-Ro+	Lupus cutáneo subagudo	7 días	Resolución en 6 semanas
Merlin et al. <sup>6</sup> (2008)	Atrofia epidérmica, licuefacción de la capa basal, infiltrado linfoide perivascular y perifolicular	ANA+ Anti-ADN— Anti-ENA— Anti-Ro— Anti-La—	Lupus cutáneo discoide	3 meses	Resolución en 4 semanas
Fernandes et al. <sup>7</sup> (2009)	Reacción de interfase, degeneración vacuolar de la membrana basal, disqueratosis, infiltrado linfocítico perivascular y depósito intersticial de mucina	ANA+ Anti-histonas + Anti-Ro+	Lupus cutáneo subagudo	2 semanas	Resolución en 4-6 semanas
Floristan et al. <sup>8</sup> (2009)	Dermatitis de interfase con degeneración vacuolar de la capa de queratinocitos basales	ANA+ Anti-Ro+ Anti-histonas —	Lupus cutáneo subagudo	3 semanas	Resolución en 2 semanas
Kindem et al. <sup>9</sup> (2013)	Atrofia epidérmica con queratinocitos necróticos, degeneración vacuolar, infiltrado linfocitario perifolicular y perivascular en dermis y mucinosis marcada	ANA+ Anti-Ro+ Anti-La— Anti-ADN— Anti-histonas —	Lupus cutáneo subagudo	10 días	Resolución en 3 semanas
Ko et al. <sup>10</sup> (2013)	Dermatitis de interfase con cambios hidrópicos a nivel basal, infiltrado linfocítico perivascular y depósitos de mucina intersticial	ANA+ Anti-Ro+ Anti-La+	Lupus cutáneo subagudo	1 mes	Resolución
Fongue et al. <sup>11</sup> (2014)	Atrofia epidérmica con necrosis focal de queratinocitos, adelgazamiento de la membrana basal, infiltrado linfocitario perivascular y depósitos de mucina en dermis reticular	ANA+ Anti-Ro+	Lupus cutáneo subagudo	4 meses	Resolución en 3 semanas
Li et al. <sup>12</sup> (2014)	Degeneración hidrópica de la capa basal, infiltrado linfocitario perivascular, abundantes depósitos de mucina dérmicos	ANA+ Anti-Ro+ Anti-La+	Lupus cutáneo subagudo	2 semanas	Resolución en 12 semanas
Kim et al. <sup>13</sup> (2016)	Degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis, infiltrado linfocítico periapendicular y depósitos de mucina en dermis	ANA+ Anti-Ro+	Lupus cutáneo subagudo	6 semanas	Resolución
Nuestro caso (2018)	Infiltrado linfocitario epidérmico y perianexial, queratinocitos disqueratósicos, depósitos de mucina en dermis reticular	ANA+ Anti-ADN— Anti-ENA— Anti-histonas —	Lupus cutáneo discoide	5 meses	Resolución en 12 semanas



**Figura 3** Estudio histopatológico de una de las lesiones. A y B) Denso infiltrado inflamatorio en relación con áreas de epidermis y folículos pilosebáceos. C) Infiltrado compuesto en su mayoría por linfocitos e histiocitos, con escasas células plasmáticas. D) Destacaban zonas con atrofia epidérmica, paraqueratosis y engrosamiento de la membrana basal, alternando con otras en las que la arquitectura se encontraba mejor conservada.

de ANA dirigidos contra una proteína del huso mitótico. Se relacionan principalmente con enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, etc.) y, en menor medida, pueden aparecer también en infecciones y procesos neoplásicos<sup>4</sup>.

Hasta el momento, existen al menos 9 casos de lupus cutáneo relacionado con tratamiento con capecitabina<sup>5–13</sup>. Únicamente uno de ellos se corresponde con un lupus discoide (tabla 1).

Por lo tanto, aunque infrecuentemente, la capecitabina puede inducir un lupus cutáneo discoide y, por ello, el diagnóstico debe sospecharse en pacientes tratados con dicho fármaco que presenten un cuadro clínico compatible y una inmunología e histología concordantes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Saif MW, Katirtzoglou NA, Syrigos KN. Capecitabine: An overview of the side effects and their management. *Anticancer Drugs*. 2008;19:447–64, <http://dx.doi.org/10.1097/CAD.0b013e3282f945aa>.
- Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther*. 2005;27:23–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.01.005>.
- Pretel M, Marqués L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiligr*. 2014;105:18–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.09.007>.
- Szalat R, Ghillani-Dalbin P, Jallouli M, Amoura Z, Musset L, Cacoub P, et al. Anti-NuMA1 and anti-NuMA2 (anti-HsEg5) antibodies: Clinical and immunological features: A propos of 40 new cases and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2010;9:652–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.05.001>.
- Weger W, Kränke B, Gerger A, Salmhofer W, Aberer E. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:S4–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.040>.
- Merlin F, Prochilo T, Kildani B, Lombardi C, Pasolini G, Bonetti F <EL-AL>. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesions induced by capecitabine. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:715–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-008-0462-8>.
- Fernandes NF, Rosenbach M, Elenitsas R, Kist JM. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with capecitabine monotherapy. *Arch Dermatol*. 2009;145:340–1, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2008.619>.
- Floristan U, Feltes RA, Sendagorta E, Feito-Rodriguez M, Ramírez-Marín P, Vidaurrázaga C, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:e328–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03280.x>.
- Kindem S, Llombart B, Requena C, Ruiz A, Traves V, Guillen C, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with capecitabine. *J Dermatol*. 2013;40:75–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2012.01646.x>.
- Ko JH, Hsieh CI, Chou CY, Wang KH. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: Report of a case with positive rechallange test. *J Dermatol*. 2013;40:939–40, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12281>.
- Fongue J, Meunier B, Lardet D, Diconstanzo MP, Roubly F, Terrier JP, et al. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus: A case report. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141:593–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.06.011>.
- Li Z, Jiang N, Xu Y. The concurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus and hand-foot syndrome in a patient undergoing capecitabine chemotherapy. *Australas J Dermatol*. 2016;57:14–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12224>.
- Kim WI, Kim JM, Kim GW, Mun JH, Song M, Kim HS, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine.

tabine: 5-FU was innocent. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:163-4, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13468>.

N. Moreiras Arias<sup>a,\*</sup>, M.E. Rosón López<sup>a</sup>,  
J.M. Suárez Peñaranda<sup>b</sup> y H.A. Vázquez Veiga<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [noelia.moreiras.arias@sergas.es](mailto:noelia.moreiras.arias@sergas.es)  
(N. Moreiras Arias).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.12.009>  
0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Depósito de amiloides secundario en poroma pigmentado

### Secondary Amyloid Deposition in Pigmented Poroma

Sr. Director:

Se observan depósitos amiloides secundarios de manera ocasional en tumores de piel benignos y malignos. Sin embargo, son raros los depósitos amiloides asociados a neoplasias en las glándulas sudoríparas<sup>1,2</sup>. Describimos aquí un caso de depósitos amiloides secundarios en un poroma pigmentado.

Una mujer japonesa de 78 años de edad acudió a nuestro departamento por un nódulo en el pie que había aparecido un año antes. El examen físico reveló un nódulo pardusco bien delimitado de 13 mm de diámetro en la parte interna del pie derecho (fig. 1a). El examen dermoscópico reveló estructuras de color marrón oscuro con forma de globo con vasos polimorfos en forma de horquilla (fig. 1b). Tras realizar un diagnóstico mediante biopsia por punción, se extrajo quirúrgicamente el nódulo bajo anestesia local. Las características histológicas mostraron cordones de células tumorales que se extendían desde la epidermis hasta la dermis media (fig. 2a). Dichas células tumorales tenían células basofílicas con pequeños núcleos redondos y células cuticulares con diferenciación ductal que fue positiva en la prueba CEA (fig. 2b). Se observó un incremento del número de melanocitos dentro de los nidos que fueron confirmados con las tinciones Fontana-Masson y MART-1 (fig. 2c). Los nidos tumorales contenían depósitos abundantes de melanina, detectándose también melanófagos en el estroma (fig. 2d). Cabe destacar que se encontró un número masivo de materiales eosinofílicos delimitados dentro del estroma (fig. 2d), que fueron positivos en las pruebas Rojo Congo y Dylon (fig. 2e), así como en la de anticuerpos anti-citoqueratina CK5 (fig. 2f). Se rechazó el diagnóstico de amiloidosis sistémica.

Hasta la fecha se han reportado pocos casos de neoplasias en glándulas sudoríparas con depósitos secundarios de amiloides<sup>1,2</sup>. Ueo et al.<sup>2</sup> reportaron un caso de poroma

con depósito amiloide<sup>2</sup>. Dicho caso desarrolló porocarcinoma en hidroacantoma simple pigmentado en el glúteo. De manera interesante, se detectaron numerosos glóbulos amiloides en la dermis superior, lo cual fue consistente con los nidos de hidroacantoma simple pigmentado. Ellos especularon que los depósitos amiloides fueron sintetizados a partir de queratina alterada procedente de células tumorales, basándose en la expresión positiva de 34βE12. Por otro lado, el caso presente desarrolló amiloidosis secundaria asociada a poroma pigmentado de tipo Pin-kus. El examen físico detallado no reflejó manifestación cutánea en la espalda ni las extremidades, excluyéndose, por tanto, la posibilidad de amiloidosis cutánea primaria localizada.

El poroma pigmentado es una rara variante de poroma que compromete los sitios no acrales en pacientes que no sean de raza negra<sup>3</sup>. Histopatológicamente, el poroma pigmentado se caracteriza por la presencia de melanina en el interior de los nidos tumorales, así como melanófagos en el estroma adyacente, según ha sido observado en el presente caso. Se ha apuntado a que diversos factores estimuladores de los melanocitos tales como la endotelina, el factor de células madre o el factor de crecimiento nervioso, pueden estar asociados a la colonización melanocítica en el poroma pigmentado en las zonas no palmoplantares<sup>4</sup>.

Se ha practicado dermoscopia ocasionalmente para poromas pigmentados y los estudios recientes han demostrado que las estructuras vasculares que incluyen vasos arborizantes, vasos en horquilla y vasos polimórficos, estructuras de tipo globular y aberturas de tipo comedo eran los principales hallazgos en dichos poromas<sup>5</sup>. Además, se observaron también diversas estructuras dermoscópicas. En el caso presente se observaron estructuras de tipo globular de color marrón oscuro con vasos polimorfos y vasos en horquilla. Basándonos en las características clínicas y dermoscópicas, sospechamos la presencia de poroma y realizamos una biopsia. La histopatología reveló nidos de células de poroma, reflejando también materiales amorfos en el estroma. Los resultados del examen inmunohistoquímico utilizando anticuerpos anti-CK5 fueron positivos en las áreas de depósitos de amiloides, lo cual sugirió el origen epidérmico del depósito cutáneo secundario de amiloides junto con poroma pigmentado. Son necesarios más estudios para esclarecer los mecanismos de

