



ACADEMIA ESPAÑOLA  
DE DERMATOLOGÍA  
Y VENEREOLÓGIA

# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### Pigmentación focal acral inducida por capecitabina



#### Capecitabine-Induced Focal Acral Pigmentation

Sr. Director,

La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo (5-FU) de administración oral, que se transforma en su metabolito activo a través de la enzima timidina fosforilasa, y cuyas principales indicaciones son el tratamiento del cáncer de mama y del cáncer colorrectal<sup>1</sup>. Dicho fármaco se ha relacionado con diversos efectos adversos mucocutáneos entre los que destacan el fenómeno *recall* por radioterapia, la fotosensibilidad, la inflamación de queratosis actínicas, las queratosis palmoplantares o el síndrome mano pie (SMP)<sup>2</sup>. Los trastornos de la pigmentación, en especial la hiperpigmentación, han sido descritos en relación con el uso de capecitabina, sobre todo en pacientes con fototipos oscuros<sup>3</sup>. Esta hiperpigmentación puede ser difusa, a veces con un predominio acral, con acentuación en los pliegues y con afectación mucosa ocasional. Sin embargo, la aparición de una pigmentación focal o lentiginosis acral asociada a la capecitabina, aunque descrita, es probable que se encuentre infradocumentada en la literatura.

Una paciente de 65 años de edad, con fototipo IV, en tratamiento quimioterápico de 3.ª línea con capecitabina por un carcinoma de mama metastásico, consultó a los 2 meses de iniciar dicho tratamiento por la aparición de unas lesiones cutáneas pigmentadas en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

A la exploración física se apreciaban unas máculas pigmentadas color marrón, focales y bien delimitadas respecto a la piel circundante, de entre 3 y 10 mm de diámetro, localizadas predominantemente en las plantas y, en menor medida, en las palmas (fig. 1A y B). Con dermatoscopia de luz polarizada, en las lesiones predominaba un patrón paralelo de la cresta, con preservación del acrosiringio (fig. 1C). Cabe destacar que, de manera concomitante, presentaba signos de SMP de grado II, con disestesias, eritema y molestias al caminar, que aparecieron a partir del 3.º ciclo de tratamiento.

Pese a la observación de un patrón paralelo de la cresta en el examen dermatoscópico, dado el carácter multifocal

y la reciente aparición de las lesiones, no se consideraron sospechosas y no se llevó a cabo examen histológico ni otras exploraciones complementarias. Se indicaron medidas de control sintomático del SMP y la paciente falleció unas semanas más tarde por la progresión de su enfermedad neoplásica.

La aparición de una pigmentación focal palmo-plantar asociada a la capecitabina se encuentra escasamente documentada. Tras una revisión de la literatura, hemos detectado 8 casos descritos en 5 artículos diferentes, publicados entre 2008 y 2019 (tabla 1). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la terminología utilizada para denominar a esta entidad en cada caso es diferente, lo que dificulta la búsqueda bibliográfica.

La hiperpigmentación focal acral inducida por capecitabina parece ser más frecuente en pacientes con fototipos oscuros y en determinados grupos étnicos<sup>4</sup>. Sin embargo, los datos son limitados y existen algunos casos descritos en población caucásica<sup>5,6</sup>. Además, cabe destacar que en más de la mitad de los casos se ha asociado al desarrollo de SMP<sup>4,7</sup>. Teniendo en cuenta la elevada frecuencia de este síndrome durante el tratamiento con capecitabina, no existen datos suficientes que permitan establecer una relación entre ambas entidades.

La etiopatogenia de la hiperpigmentación asociada a 5-FU o sus profármacos es en gran parte desconocida. En algunos casos, se ha relacionado con un mecanismo de fotosensibilidad, pero esto probablemente no justifique la hiperpigmentación en zonas no fotoexpuestas, incluyendo la piel palmo-plantar<sup>3</sup>. En estas localizaciones, la piel se caracteriza por una mayor tasa de proliferación de las células basales y presenta, además, una elevada expresión de timidina fosforilasa. Esto podría justificar una mayor sensibilidad a estos fármacos citotóxicos y se ha propuesto como una posible explicación al desarrollo de SMP en pacientes en tratamiento con capecitabina<sup>8</sup>.

Respecto a la histopatología de estas lesiones, no hemos encontrado datos disponibles en relación con la capecitabina, quizá debido a la ausencia de sospecha de malignidad y a las características basales de los pacientes. Sin embargo, en 2 casos similares descritos en relación con tegafur, otro profármaco de 5-FU, se observaron de forma variable hiperpigmentación de la capa basal, melanocitos atípicos grandes en la capa basal, una proliferación de melanocitos individuales sin formación de nidos o la presencia de melánofagos en dermis superior<sup>9,10</sup>. En este sentido, Park et al.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.06.026>

0001-7310/© 2023 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/>).



**Figura 1** A) Máculas pigmentadas de color marrón y aspecto lentiginoso distribuidas a lo largo de la superficie plantar de ambos pies. Se puede observar, así mismo, eritema y edema leve de predominio en ambos antepiés. B) Lesiones similares, de menor tamaño y en menor número, en ambas palmas de las manos. C) Imagen dermatoscópica de una lesión plantar, en la que se observa un patrón paralelo de la cresta, con preservación de las salidas de los conductos ecrinos (flechas).

**Tabla 1** Casos previamente publicados de pigmentación focal acral inducida por capecitabina

Referencia	Sexo	Edad	Etnia-origen/fototipo	Neoplasia	SMP	Localización	Dermatoscopia
Vickers et al.	V	49	Origen indio	CCR	Grado II (post.)	Palmas Plantas	NE
	M	58	Origen asiático	CCR	Grado II (post.)	Palmas	NE
	V	54	Origen aborigen (Canadá)	CCR	Grado II (post.)	Mucosa oral Palmas	NE
Tognetti et al.	M	37	Caucásico/II	Cáncer de mama	No	Plantas	PP de la cresta Acrosiringios respetados
Peccerillo et al.	M	50	Caucásico/II	Cáncer gástrico	NE	Plantas	PP de la cresta Acrosiringios respetados
	M	40	Caucásico/III	Cáncer de mama	NE	Plantas	PP de la cresta Patrón en celosía
Villalón et al.	M	58	Caucásico/II	Cáncer de mama	Sí	Facial, Palmas, Plantas, Lengua + Generalizada	Patrón en celosía (palmas) Globular, homogéneo (resto)
García-Lozano et al.	M	55	Caucásico/III	Cáncer de mama	Disestesia	Palmas, Plantas	PP de la cresta, PP del surco, homogéneo.
Álvarez-Salafranca et al. (caso actual)	M	65	Sudamericano/IV	Cáncer de mama	Grado II	Palmas Plantas	PP de la cresta

CCR: cáncer colorrectal; NE: no especificado; post.: posterior; PP: patrón paralelo; SMP: síndrome mano-pie.

proponen que la lentiginosis acral asociada al tegafur podría deberse a una estimulación e hiperplasia directamente inducidas por el fármaco, y destacan su desaparición tras la interrupción del tratamiento<sup>10</sup>.

Desde el punto de vista dermatoscópico, estas lesiones pueden presentar un patrón paralelo de la cresta, asociado de forma característica al melanoma acral, pero en este caso con una preservación de la apertura de las glándulas ecrinas, como pudo observarse en nuestra paciente<sup>5,6</sup>. Con una frecuencia menor, se han descrito otros patrones dermatoscópicos, como un patrón paralelo del surco, en celosía o globular<sup>7,11</sup>. Cabe destacar que otras entidades benignas, como pigmentaciones exógenas, verrugas pigmentadas o hemorragias subcórneas, pueden presentar un patrón paralelo de la cresta. Más aún, determinados síndromes adquiridos o hereditarios, como el síndrome de Laugier-Hunziker y el síndrome de Peutz-Jeghers, respectivamente, pueden presentar máculas pigmentadas acrales con este patrón dermatoscópico<sup>12,13</sup>. Este último tiene especial importancia como diagnóstico diferencial, dada la predisposición de estos pacientes a desarrollar tumores digestivos y mamarios que, por otra parte, son las principales indicaciones de la capecitabina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

1. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther*. 2005;27:23-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.01.005>.
2. Valeyrie-Allanore L, Obeid G, Revuz J. Reacciones a fármacos. En: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatology*. 4.ª edición. Barcelona: Elsevier; 2018. p. 1162-87.
3. 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. PMID: 17669305.
4. Vickers MM, Easaw JC. Palmar-plantar hyperpigmentation with capecitabine in adjuvant colon cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2008;39(1-4):141-3, <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-009-9068-9>.
5. Tognetti L, Fimiani M, Rubegni P. Benign dermoscopic parallel ridge pattern in plantar hyperpigmentation due to capecitabine. *Dermatol Pract Concept*. 2015;5:79-81, <http://dx.doi.org/10.5826/dpc.0502a14>.
6. Peccerillo F, Pampena R, Giannetti L, Pellacani G, Longo C. Capecitabine-induced eruptive acral hyperpigmentation: Clinical and dermoscopic evaluation of two cases. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12853, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12853>.
7. Villalón G, Martín JM, Pinazo MI, Calduch L, Alonso V, Jordá E. Focal acral hyperpigmentation in a patient undergoing chemotherapy with capecitabine. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:261-3, <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200910040-00006>.
8. Milano G, Etienne-Grimaldi MC, Mari M, Lassalle S, Formento JL, Francoual M, et al. Candidate mechanisms for capecitabine-related hand-foot syndrome. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:88-95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03159.x>.
9. Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol*. 2004;151:698-700, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.06149.x>.
10. Park YJ, Soh BW, Lee ES. Acral lentiginosis associated with tegafur/gimeracil/oteracil (TS-1). *Eur J Dermatol*. 2017;27:209-10, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2016.2953>.
11. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, González-Ramírez RA. Eruptive palmoplantar lesions induced by capecitabine: Report of a case evaluated with dermoscopy. *Cir Cir*. 2019;87(S1):38-42, <http://dx.doi.org/10.24875/CIRU.19000689>.
12. Sendagorta E, Feito M, Ramírez P, Gonzalez-Beato M, Saida T, Pizarro A. Dermoscopic findings and histological correlation of the acral volar pigmented maculae in Laugier-Hunziker syndrome. *J Dermatol*. 2010;37:980-4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.00924.x>.
13. Tanioka M. Benign acral lesions showing parallel ridge pattern on dermoscopy. *J Dermatol*. 2011;38:41-4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2010.01128.x>.

M. Álvarez-Salafranca<sup>a,\*</sup>, J. Sánchez-Bernal<sup>b</sup>  
e I. Martínez-Pallás<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Ernest Lluch, Calatayud (Zaragoza), España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Jorge, Huesca, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [malvarezs@salud.aragon.es](mailto:malvarezs@salud.aragon.es)  
(M. Álvarez-Salafranca).