

Lesiones eruptivas palmoplantares inducidas por capecitabina: informe de un caso evaluado con dermatoscopia

Eruptive palmoplantar lesions induced by capecitabine: report of a case evaluated with dermoscopy

José A. García-Lozano¹, Jorge Ocampo-Candiani¹ y Roger A. González-Ramírez^{1,2,3*}

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León; ²Departamento de Introducción a la Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León; ³Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

La capecitabina es un profármaco utilizado sobre todo como medicamento quimioterapéutico. A pesar de su buena tolerancia, produce diversos efectos adversos como la aparición de nevos eruptivos. Se presenta el caso de una paciente, con antecedentes de adenocarcinoma de mama (EC IV) y melanoma de extensión superficial, que desarrolló dos semanas posteriores al inicio del tratamiento con capecitabina múltiples lesiones eruptivas pigmentadas palmoplantares, con patrones variados benignos a la dermatoscopia. Con el incremento de las neoplasias sólidas, estos agentes se utilizan cada vez más. Es importante que el médico tratante conozca sus efectos adversos y aplique herramientas diagnósticas no invasivas como la dermatoscopia para evitar biopsias innecesarias.

PALABRAS CLAVE: Capecitabina. Lesiones pigmentadas. Nevogénesis. Dermoscopia. Biopsia.

Abstract

Capecitabine is a prodrug used primarily as a chemotherapeutic agent. Despite its good tolerance, it has several adverse effects, including the appearance of eruptive nevi. We present the case of a patient, with a history of EC IV breast adenocarcinoma and superficial extension melanoma, which developed 2 weeks after the start of therapy with capecitabine multiple eruptive palmoplantar pigmented lesions, with diverse benign dermatoscopic patterns. With the increasing incidence of solid tumors, these agents are being more used. It is important that the treating physician knows its adverse effects and apply non-invasive diagnostic tools like dermoscopy to avoid unnecessary biopsies.

KEY WORDS: Capecitabine. Pigmented lesions. Nevogenesis. Dermoscopy. Biopsy.

Introducción

La presentación de nevos eruptivos es un episodio poco frecuente. Existe una diversidad de factores que se han relacionado con la presentación de nevos en

forma de brotes, tales como la administración de agentes farmacológicos, entre ellos azatioprina¹, tacrolimus, antineoplásicos² y 5-fluoruracilo³, además de otros factores, como el embarazo, enfermedades ampollosas (epidermolisis ampollosa, eritema multiforme,

Correspondencia:

*Roger Adrián González-Ramírez

Avda. Francisco I. Madero y Gonzalitos, s/n

Mitras Centro

C.P. 64460, Monterrey, N.L., México

E-mail: rogergzz@gmail.com

Fecha de recepción: 31-08-2018

Fecha de aceptación: 09-04-2019

DOI: 10.24875/CIRU.19000689

Cir Cir. 2019;87(S1):38-42

Contents available at PubMed

www.cirugiacirujanos.com

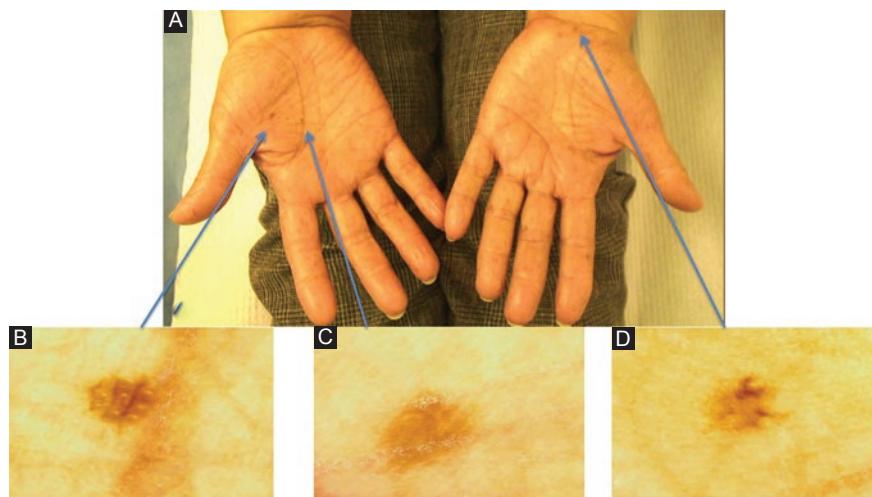


Figura 1. Imagen clínica de la superficie palmar de las manos. Se observan múltiples lesiones maculares hiperpigmentadas color café claro. **A:** Imágenes dermatoscópicas en las que se observan lesiones con patrones homogéneo; **B:** Reticulado; **C:** No típico. En ninguna lesión se observó un patrón maligno que indicara su remoción quirúrgica.

síndrome de Stevens-Johnson) y neoplasias, de las cuales las relacionadas con más frecuencia son las enfermedades mieloproliferativas⁴.

En poblaciones de pacientes inmunosuprimidos, los informes de este fenómeno datan desde la década de 1980. Entre los grupos de pacientes inmunosuprimidos relacionados con más frecuencia con nevos eruptivos se encuentran los pacientes sometidos a trasplante de órganos⁵, enfermos oncológicos bajo esquemas de quimioterapia⁶, así como individuos con VIH⁷. En fecha reciente se ha agregado un grupo más: pacientes bajo esquema de agentes biológicos⁴. Se presenta el caso de una paciente que un mes después de recibir capecitabina desarrolló lesiones pigmentadas eruptivas palmoplantares y que con el apoyo de la dermatoscopia se descartó su malignidad y por lo tanto la extirpación quirúrgica fue innecesaria.

Caso clínico

Paciente femenino de 55 años, fototipo III, con antecedentes personales de adenocarcinoma de mama EC IV (metástasis a pulmón) y melanoma de extensión superficial de 0.35 mm de Breslow, con dos figuras mitóticas por mm², y con el resto de factores pronósticos negativos, el cual se resecó con ampliación de márgenes cinco meses previos de la consulta actual. Acudió a consulta por presentar lesiones pigmentadas en región palmar y plantar (Figs. 1 y 2), acompañado de disestesia e hiperpigmentación de las uñas, las cuales aparecieron dos semanas después de iniciar tratamiento con capecitabina. La exploración dermatológica reveló múltiples lesiones pigmentadas palmoplantares

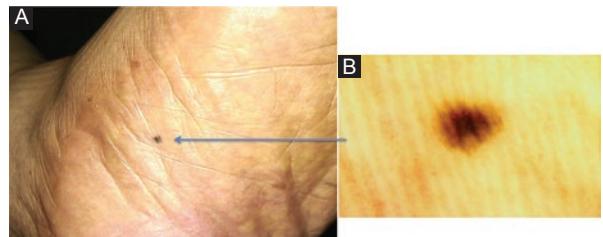


Figura 2. **A:** Imagen clínica de la superficie plantar del pie izquierdo. Se observa una lesión macular hiperpigmentada color café oscuro en el arco plantar medial. **B:** La dermatoscopia revela una lesión con patrón paralelo del surco. Todas las lesiones desaparecieron en los siguientes seis meses tras el término del esquema con capecitabina y no hubo necesidad de su retiro quirúrgico.

color café claro, pigmentación difusa en dorso de manos y pies, y melanoniquia longitudinal regular. A la dermatoscopia se observaron múltiples lesiones melanocíticas con patrones variados entre las diversas lesiones (patrón paralelo de la cresta, homogéneo, no típico y paralelo del surco) las cuáles descartaban la sospecha de malignidad y en consecuencia, su resección quirúrgica con fines diagnósticos (Figs. 1 y 2A). No se observó hiperpigmentación de mucosas ni de otras áreas del cuerpo. Al término del esquema con capecitabina se inició tratamiento con eribulina y un mes posterior a la suspensión de la capecitabina, las lesiones palmares y plantares desaparecieron en su totalidad, sin recurrencias después de un seguimiento de 12 meses.

Discusión

La capecitabina es un profármaco del fluoruracilo utilizado a menudo como fármaco quimioterapéutico.

La aparición de múltiples lesiones melanocíticas en pacientes que han recibido capecitabina han sido reportadas^{8,9}. La capecitabina se prescribe por lo regular como tratamiento de primera línea para las metástasis de tumores sólidos, en particular cáncer de colon y mama, y en los casos que no responden de una manera favorable a la quimioterapia regular^{10,11}. Además, se ha publicado un incremento aproximado de 40% de la respuesta al tratamiento para el cáncer de mama al presentar un efecto sinérgico con otros taxanos⁹. A pesar de su buena tolerancia, también se han notificado efectos adversos. De estos últimos, los más frecuentes son los gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea, etc.) y los hematológicos (anemia, neutropenia y trombocitopenia)¹². También se ha presentado con menos frecuencia toxicidad dermatológica, ocular y neurológica. Dentro de las alteraciones neurológicas, la eritrodisestesia palmo-plantar, también conocida como síndrome mano-pie, es la más conocida⁹.

La hiperpigmentación cutánea secundaria al 5-fluorouracilo se presenta en alrededor de 5% de los pacientes que lo consumen, especialmente cuando se administra de forma intravenosa^{3,13,14}. Éste se distribuye sobre todo en regiones fotoexpuestas y también no fotoexpuestas. Dado que la capecitabina es un profármaco del 5-fluoruracilo, puede presentar de manera similar este tipo de efecto adverso⁹. Otras de las manifestaciones relacionadas incluyen la erupción maculopapular y la afección ungual (distrofia, descoloración, fragilidad y fotoonicólisis)^{8,9,15,16}.

En una revisión publicada el 2016 de nevos eruptivos asociados con medicamentos (ENAM), Perry, et. al, postularon que los ENAM alteran el desarrollo de uno o más de los siguientes en un periodo de seis meses en nexo con el uso del medicamento: > 5 nevos melanocíticos en superficie palmo-plantar sin importar la edad, >10 nevos melanocíticos distribuidos en cualquier región corporal sin curso de embarazo o pubertad, y >20 nevos melanocíticos durante embarazo o la pubertad. Además, clasificaron a los ENAM en cinco categorías de acuerdo con el tipo de medicamento: inmunosupresor no biológico, inmunosupresor biológico, quimioterapéutico no biológico, quimioterapéutico biológico y estimulante directo de melanocitos¹⁷. Si se toma en cuenta esta clasificación, la capecitabina es un quimioterapéutico no biológico cuya inmunosupresión podría desempeñar una función importante en la aparición de los ENAM.

La patogenia para el desarrollo de los ENAM y sus factores fundamentales adjuntos aún se desconocen. Dentro de los mecanismos propuestos para el desarrollo

de los ENAM en pacientes inmunosuprimidos figuran los cambios en factores de crecimiento como el factor de células madre¹⁸. Otro mecanismo propuesto sugiere una atenuación de la vigilancia inmunitaria que permite que los factores de crecimiento de los melanocitos promuevan la proliferación en individuos predispuestos^{4,18}. La última teoría indica que los nevos se desarrollan como resultado de un proceso de diseminación de una célula progenitora de nevo inmaduro de forma difusa, o "metástasis benigna", y su subsecuente proliferación en ciertas condiciones ambientales¹⁹.

Una de las interrogantes de mayor significancia es determinar si estas lesiones eruptivas palmoplantares secundarias a un agente quimioterapéuticos (o cualquier otro medicamento) elevan el riesgo desarrollar melanoma. No es sorprendente que el riesgo sea aún objeto de conjetura, debido a que no se conoce el riesgo de melanoma en pacientes que desarrollaron este tipo de lesiones¹⁸. Sin embargo, se ha descrito que un aumento del número de nevos, los nevos displásicos y la inmunosupresión incrementan el riesgo de melanoma²⁰⁻²³. Con anterioridad, muchos autores recomendaban la escisión profiláctica de estas lesiones^{24,25}, pero hoy en día se recomienda el seguimiento y vigilancia estrecha de las lesiones con el apoyo de herramientas como la dermatoscopia para evitar la toma de biopsias excisionales con fines diagnósticos o terapéuticos⁸.

La dermatoscopia es una técnica *in vivo* utilizada por los dermatólogos capacitados para la evaluación de las características morfológicas de los nevos²⁶. Se realiza a través del dermatoscopio, el cual contiene una lente con emisión de luz polarizada y no polarizada, con la cual pueden evaluarse los nevos y otras lesiones cutáneas, de una forma más detallada y con mejor precisión diagnóstica en comparación con la exploración a simple vista²⁷. Los patrones dermatoscópicos acrales benignos y malignos están bien caracterizados y se han estudiado en poblaciones caucásicas²⁸, asiáticas²⁹ y latinas³⁰, por lo cual resulta sencillo identificar si una lesión requiere medidas quirúrgicas prioritarias, un seguimiento o tan sólo descartarse para seguimientos posteriores. Es importante conocer los diferentes patrones dermatoscópicos de las lesiones melanocíticas y descartar su malignidad con certeza. La región acral es uno de los sitios con mayor prevalencia de melanoma en la población. En el 2011, Saida, et al., publicaron los distintos patrones dermatoscópicos para distinguir entre el nevo acral y el melanoma acral temprano. Sus resultados muestran que los patrones más frecuentes de los nevos acrales



Figura 3. A: Nevo acral con patrón en celosía; se observa mayor pigmentación a lo largo de los surcos de los dermatoglifos, con líneas perpendiculares a ellos para formar “puentes”; B: Nevo acral con patrón fibrilar, característico de zonas de presión; debido a las fuerzas de cizallamiento se crea un efecto óptico en el cual el pigmento localizado en los surcos toma una disposición abigarrada; C: Segmento de melanoma acral lentiginoso, en el que predomina en la parte superior pigmento en las crestas de los dermatoglifos, lo cual se denomina patrón paralelo de la cresta. Además se observan otras estructuras, como velo azul blanquecino y áreas homogéneas, lo cual sugiere mayor grosor tumoral.

incluían el paralelo del surco, en celosía y el fibrilar (Figs. 3A y 3B). En el caso del melanoma acral, el más importante es paralelo de la cresta, además de la pigmentación difusa irregular²⁹ (Fig. 3C). Por lo tanto es importante la participación del dermatólogo en el equipo multidisciplinario para efectuar la evaluación dermatoscópica en la consulta. De esta forma se logra un diagnóstico más rápido y preciso y pueden clasificarse las lesiones melanocíticas en benignas o malignas y, con base en ello, el tratamiento adecuado. En el presente caso, debido a su antecedente de melanoma, la posibilidad de un nuevo melanoma primario o ENAM era latente, por lo que se indicó un seguimiento clínico y dermatoscópico aún más minucioso. Se consideró también realizar una biopsia incisional en una de las lesiones; no obstante, en virtud de la cantidad de lesiones que presentaba la paciente, su aparición casi simultánea con el ciclo de tratamiento con capecitabina, los hallazgos dermatoscópicos benignos, su estabilidad evolutiva y su posterior involución al terminar el tratamiento, se descartó la necesidad de efectuar la biopsia para su estudio histopatológico.

Conclusión

Existen múltiples factores relacionados con la aparición de lesiones pigmentadas eruptivas, incluidos los antineoplásicos. La capecitabina es un profármaco del fluoruracilo utilizado casi siempre como tratamiento de primera línea para metástasis de tumores sólidos, que a pesar de tolerarse mejor que otros antineoplásicos, no carece de efectos adversos, entre ellos la hiperpigmentación cutánea. A nuestro conocimiento, éste es el primer caso en México de lesiones pigmentadas eruptivas palmares y plantares posterior a quimioterapia con capecitabina. Con el incremento de las

neoplasias sólidas en México, estos agentes se prescriben cada vez más en la práctica médica oncológica, por lo que es sumamente importante que el médico tratante conozca sus efectos adversos. La exploración física y dermatoscópica de este tipo de lesiones aún son fundamentales y es esencial recalcar el seguimiento dermatoscópico en estas lesiones para detectar de manera oportuna cambios sugestivos de malignidad y, si ése es el caso, practicar una intervención diagnóstica o quirúrgica temprana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Fortina AB, Piaserico S, Zatta E. Dermoscopic features of eruptive melanocytic naevi in an adult patient receiving immunosuppressive therapy for Crohn's disease. Melanoma Research. 2005;15(3):223-224.
- Hughes BR, Cunliffe W, Bailey C. Excess benign melanocytic naevi after chemotherapy for malignancy in childhood. BMJ. 1989;299(6691):88-91.
- Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. Brit J Dermatol. 2004;151(3):698-700.

4. Bovenschen HJ, Tjioe M, Vermaat H. Induction of eruptive benign melanocytic naevi by immune suppressive agents, including biologicals. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):880-884.
5. Barker J, MacDonald D. Eruptive dysplastic naevi following renal transplantation. *Clin Exper Dermatol.* 1988;13(2):123-125.
6. Hueso L, Requena C, Serra-Guillén C. Nevos plantares múltiples pos-quimioterapia. *Actas Dermo-sifiliográficas.* 2006;97(5):327-329.
7. Duvic M, Lowe L, Rapini RP. Eruptive dysplastic naevi associated with human immunodeficiency virus infection. *Archiv Dermatol.* 1989;125(3):397-401.
8. Villalon G, Martin JM, Pinazo MI. Focal acral hyperpigmentation in a patient undergoing chemotherapy with capecitabine. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(4):261-263.
9. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón A, Jiménez-Puya R. Capecitabine induced hyperpigmentation. *Actas Dermo-Sifiliográficas* (English edition). 2007;98(7):491-493.
10. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Role of capecitabine (Xeloda) in breast cancer. *Expert Rev Antican Ther.* 2003;3(2):137-144.
11. Seidman AD. Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Seminars in oncology.* 2003;30(2 Suppl 3):6-10.
12. Dooley M, Goa KL. Capecitabine. *Drugs.* 1999;58(1) 69-76; discussion 77-68.
13. Allen BJ, Parker D, Wright AL. Reticulate pigmentation due to 5-fluorouracil. *Inter J Dermatol.* 1995;34(3):219-220.
14. Vukelja SJ, Bonner MW, McCollough M. Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. Case report and review of cutaneous manifestations associated with systemic 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(5 Pt 2):905-908.
15. Maino KL, Norwood C, Stashower ME. Onycholysis with the appearance of a "sunset" secondary to capecitabine. *Cutis.* 2003;72(3):234-236.
16. Chen GY, Chen YH, Hsu MM. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Brít J Dermatol.* 2001;145(3):521-522.
17. Perry BM, Nguyen A, Desmond BL. Eruptive nevi associated with medications (ENAMs). *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):1045-1052.
18. Woodhouse J, Maytin EV. Eruptive nevi of the palms and soles. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):S96-S100.
19. Ross AL, Sánchez MI, Grichnik JM. Nevogenesis: a benign metastatic process? *ISRN Dermatology.* 2011;2011:813513.
20. Holly EA, Kelly JW, Shpall SN. Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(3):459-468.
21. Green A, MacLennan R, Siskind V. Common acquired naevi and the risk of malignant melanoma. *Inter J Cancer.* 1985;35(3):297-300.
22. Bataille V, Bishop JA, Sasieni P. Risk of cutaneous melanoma in relation to the numbers, types and sites of naevi: a case-control study. *Brit J Cancer.* 1996;73(12):1605-1611.
23. Halpern AC, Guerry Dt, Elder DE. Dysplastic nevi as risk markers of sporadic (nonfamilial) melanoma. A case-control study. *Archiv Dermatol.* 1991;127(7):995-999.
24. Allen AC. A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. *Cancer.* 1949;2(1):28-56.
25. Pack GT, Lenson N, Gerber DM. Regional distribution of moles and melanomas. *AMA Archiv Surgery.* 1952;65(6):862-870.
26. Zalaudek I, Catricala C, Moscarella E. What dermoscopy tells us about nevogenesis. *J Dermatol.* 2011;38(1):16-24.
27. Woltsche N, Schwab C, Deinlein T. Dermoscopy in the era of dermato-oncology: from bed to bench side and retour. *Exp Rev Antican Ther.* 2016;16(5) 531-541.
28. Phan A, Dalle S, Touzet S. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Brit J Dermatol.* 2010;162(4):765-771.
29. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol.* 2011;38(1):25-34.
30. González-Ramírez RA, Garza-Rodríguez V, Garza-Báez P, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Dermoscopic features of acral melanocytic nevi in a case series from Mexico. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(6):665-670.