

Alopecia permanente por taxanos: a propósito de un caso

Permanent taxane-induced alopecia: A case report and review

Daniela Ruiz Gómez,¹ Genaro Briseño Gascón¹ y Sergio Enrique Leal Osuna²

¹ Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González

² Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Español de México

RESUMEN

La alopecia secundaria a quimioterapia es un efecto adverso común en pacientes con cáncer. Usualmente es reversible, sin embargo, existe un aumento de reportes de alopecia permanente en pacientes con cáncer de mama que reciben terapia con taxanos. La fisiopatología no está bien definida, pero los hallazgos son similares a los encontrados en alopecia androgénica. Se presenta el caso de una paciente de 47 años con diagnóstico de cáncer de mama, con alopecia permanente secundaria a paclitaxel; asimismo se hace una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: alopecia, taxanos, toxicidad, cáncer de mama.

Introducción

La alopecia es un efecto adverso común que afecta hasta a 65% de los pacientes en tratamiento con quimioterapia. Usualmente es reversible, sin embargo, existe un aumento de reportes de alopecia persistente o permanente inducida por quimioterapia, que se define como la presencia de alopecia después de seis meses de terminado el tratamiento.¹⁻³

En general la alopecia permanente inducida por quimioterapia (APIQ) se ha descrito posterior a dosis altas de quimioterapia en pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, no obstante, los reportes en pacientes con cáncer de mama van en aumento, y los taxanos son los responsables de este efecto adverso.⁴

En este trabajo describimos el caso de una paciente con cáncer de mama, quien tras la administración de paclitaxel

ABSTRACT

Alopecia secondary to chemotherapy is a common adverse effect in cancer patients. It's usually reversible, however, there is an increase in reports of permanent alopecia, especially in breast cancer patients receiving taxane therapy. The pathophysiology is not well defined, but the findings are similar to those found in androgenetic alopecia. We present the case of a 47 years old female patient diagnosed with breast cancer that presents with permanent alopecia secondary to paclitaxel and a review of the literature.

KEYWORDS: alopecia, taxanes, toxicidad, female breast cancer.

xel presentó pérdida de pelo. También se hace una pequeña revisión bibliográfica de estos casos, así como las opciones terapéuticas disponibles en este grupo tan especial de pacientes.

Caso clínico

Exponemos el caso de una paciente de 47 años de edad, originaria del estado de Hidalgo, con el antecedente de cáncer de mama (carcinoma ductal) estadio II en 2020, recibió terapia neoadyuvante con cuatro ciclos de doxorrbucina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada tres semanas, y paclitaxel 80 mg/m² de forma semanal por doce semanas, terminó en agosto de 2021 y en marzo de 2022 se encuentra en espera para mastectomía.

Acudió a valoración porque presentaba una dermatosis localizada en la piel cabelluda que afectaba las regiones

CORRESPONDENCIA

Dra. Daniela Ruiz Gómez ■ dra.danielaruizgomez@gmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000, ext. 1430

Dr. Genaro Briseño Gascón ■ genaro.briseno@gmail.com ■ Teléfono: 55 4000 3000, ext. 1430

Calzada de Tlalpan 4800, Col. Sección XVI, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México

Dr. Sergio Enrique Leal Osuna ■ dr.sleal@gmail.com ■ Teléfono: 55 5255 9600

Av. Ejército Nacional 613, Colonia Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11520, Ciudad de México

biparietal (figura 1) y ambas temporales (figura 2), caracterizada por alopecia difusa donde a simple vista se observa disminución de la densidad capilar; en el estudio tricoscópico se muestran unidades foliculares únicas, pechos en recrecimiento con variabilidad en el diámetro del tallo pilar (figura 3). La paciente mencionó que la caída de pelo empezó aproximadamente tres semanas después de su segundo ciclo de quimioterapia, sin llegar a ser completa, y tuvo recrecimiento del pelo en septiembre de 2021 (luego de ocho semanas de su última quimioterapia), sin embargo el pelo no volvió a tener el mismo grosor, densidad, ni calidad, y la paciente lo describió como quebradizo, que se cae con facilidad, se siente reseco y no es manejable.

Se observaron otras dos dermatosis: la primera diseminada en el dorso de las manos y la planta de los pies, caracterizada por eritema leve y descamación, acompañada de sensación de ardor; la segunda era una onicopatía que afectaba las diez uñas de las manos, caracterizadas por depresiones transversales que se encontraban en un nivel similar y eran simétricas.

Todas las manifestaciones que presentó la paciente son efectos adversos cutáneos secundarios a la terapia con taxanos, en su caso paclitaxel, compatible con una alopecia

permanente secundaria a quimioterapia, síndrome mano-pie y líneas de Beau.

Discusión

Los taxanos como docetaxel y paclitaxel están entre los fármacos que más se prescriben en las terapias para el cáncer metastásico o localmente avanzado, y se caracterizan porque tienen efectos adversos dermatológicos, no sólo en la piel, también en los anexos como el pelo y las uñas.⁵ Entre las manifestaciones cutáneas más comunes está el síndrome mano-pie, el cual es más común con el docetaxel⁶ que con el paclitaxel, que se caracteriza por eritema y descamación en la parte dorsal de las manos y las plantas de los pies, se acompaña de prurito, ardor y disestesias que pueden llegar a ser incapacitantes para los pacientes.⁷

Los cambios ungueales se observan en cerca de 90% de los pacientes después del tercer ciclo de quimioterapia, la mayoría se reflejan como daño en la matriz, tienen manifestaciones como líneas de Beau, onicomadesis, leuconiquia verdadera, melanoniquia, onicorrexis y coiloniquia, aunque también presentan daño del lecho ungueal con onicolisis y leuconiquia falsa.⁸ Incluso el tejido periungueal sufre daño, por lo que observamos paroniquia crónica.⁹



Figura 1. Fotografía clínica de la región fronto-parietal.



Figura 2. Fotografía clínica de la región temporal.

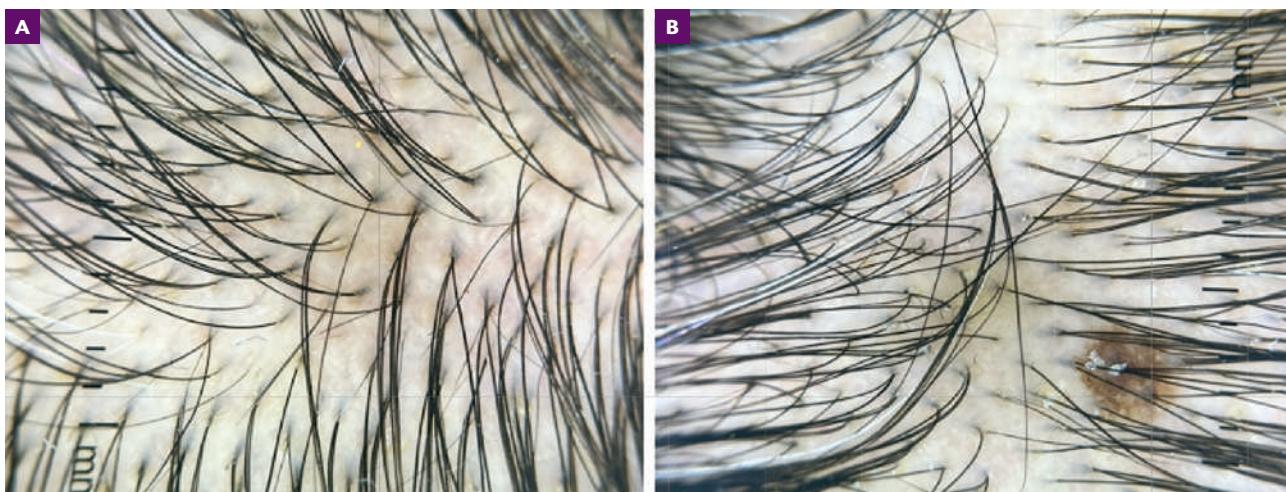


Figura 3. Hallazgos tricoscópicos en las regiones parietal (izquierda) y temporal (derecha).

La alopecia por quimioterapias usualmente se presenta de una a tres semanas posteriores al inicio del tratamiento, con recrecimiento del pelo de tres a seis meses después de haberlo terminado, siendo éste un efluvio anágeno.¹⁰

La alopecia permanente en pacientes en tratamiento para cáncer de mama parece ser un efecto adverso importante de los taxanos y otras terapias endocrinológicas como bloqueo hormonal.¹¹ Se ha documentado un incremento de las APIQ en pacientes con tratamiento para cáncer de mama, hasta ahora se registran alrededor de 400 casos.¹²

La principal causa de alopecia permanente por quimioterapia en cáncer de mama se debe a los taxanos. El docetaxel causa alopecia transitoria en alrededor de 80% de los pacientes y también se ha relacionado con alopecia permanente.¹³

En su estudio prospectivo a tres años, Kang y colaboradores¹⁴ reclutaron a 61 pacientes, registraron que cerca de 39% tuvo alopecia permanente a los seis meses y 46% a los tres años de terminar la quimioterapia. Además demostraron que el grupo tratado con taxanos tuvo un riesgo relativo casi ocho veces mayor de presentar APIQ que los pacientes tratados con otras terapias.

Las terapias endocrinas (o bloqueo hormonal) se administran como terapias adyuvantes con moduladores de receptores de estrógeno, inhibidores de aromatasa o agonistas de gonadotropina. En este caso la disminución de hormonas o el bloqueo de sus receptores crean un ambiente de relativo hiperandrogenismo que puede contribuir a la alopecia androgénica en patrón femenino en pacientes susceptibles.¹⁵

Aunque las terapias citotóxicas por sí solas pueden causar alopecia, los diferentes taxanos tienen mayor o menor riesgo de hacerla permanente: el placitaxel es el que mayor alopecia causa y el cabazitaxel el menos aso-

ciado.¹⁶ Se cree que las terapias endocrinas juegan un rol importante en la distribución, tiempo de recuperación y permanencia de las APIQ.¹⁷

El patrón más comúnmente descrito en la alopecia permanente por quimioterapia es el patrón femenino, con mayor afección en las zonas andrógeno dependientes,¹⁸ aunque Fonia y colaboradores¹⁹ en su estudio con diez pacientes en tratamiento con taxanos encontraron que éstos presentaron alopecia de piel cabelluda, además tres perdieron cejas y pestañas y cinco tuvieron pérdida de pelo corporal. Propusieron tres patrones que pueden correlacionar con el tipo de quimioterapias que recibieron:

- Tipo A: alopecia difusa con poco pelo
- Tipo B: alopecia difusa con acentuación en el vérte
- Tipo C: mixta, difusa y en parche

Por ejemplo, las pacientes que reciben terapia hormonal tienden a presentar pérdida exclusiva en la piel cabelluda, mientras que pacientes que reciben únicamente dosis altas de taxanos con otras terapias, como cisplatino, tienden a perder pelo en otras partes del cuerpo o tener múltiples placas alopecicas. Llama la atención que las pacientes que tienen tratamiento combinado de taxanos con terapias blanco como trastuzumab o pertuzumab tienen menor riesgo de padecer alopecia permanente.²⁰

Hasta ahora se han reportado pocos estudios histopatológicos y no se tienen criterios definitorios, esto se debe a que los pacientes acuden en momentos muy avanzados de la enfermedad, cuando el daño irreversible al folículo ya ha sucedido.²¹⁻²³

Fonia y colaboradores¹⁹ tienen una de las mejores descripciones histológicas, estandarizaron hallazgos como la

conservación del número de folículos pilosos, disminución de la densidad, aumento del telógeno, presencia de estelas fibrosas y, en algunos casos, telógeno distrófico, tricomalacia, aumento de pelos velludos, llegando incluso a una relación uno a uno con pelos terminales y en menor número de casos la presencia de infiltrado linfocítico peribulbar.

Gracias a la correlación clínico-dermatoscópica-histológica de este estudio se propone la teoría de una “diana dual”, primero por el efecto citostático de los taxanos en el folículo piloso, el segundo en el folículo piloso residual que comienza un proceso de miniaturización por la terapia antiestrogénica. Los autores también sugieren que la inflamación encontrada en algunas de las biopsias se pue-de deber a que durante la quimioterapia algunos pelos pueden sufrir un proceso de catágeno-telógeno distrófico, presentando en su superficie complejos proteicos que serán reconocidos por el sistema inmune y posteriormente un fenómeno inmunológico similar a la alopecia areata.

La severidad y duración de las APIQ las determinan el fármaco empleado en la quimioterapia, la dosis, frecuencia, duración y periodicidad de las quimioterapias y su vía de administración.²⁴

En cuanto al tratamiento, el manejo inicial recomienda-do antes de comenzar la quimioterapia es la evaluación del pelo para descartar patologías preexistentes o condiciones como deficiencia de vitaminas y minerales que puedan actuar en sinergia incrementando la pérdida de pelo.²⁵

Actualmente existen distintos abordajes preventivos y terapéuticos que incluyen estrategias para disminuir la cantidad de fármacos que penetran el bulbo piloso (hipo-termia de piel cabelluda, epinefrina o norepinefrina tópica), así como intervenciones farmacológicas y biológicas para bloquear los efectos de la quimioterapia en el folículo y promover el crecimiento del pelo (bimatoprost, minoxidil, finasteride y espironolactona).²⁶ Estas últimas terapias se basan en reportes de caso y opiniones de expertos, por lo que no existe ningún fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la alopecia inducida por quimioterapia persistente.²⁷ En la figura 4 se propone un algoritmo de tratamiento que especifica los niveles de evidencia.

Terapia de enfriamiento de piel cabelluda

La terapia de hipotermia de piel cabelluda es la única terapia preventiva aprobada por la FDA. Consiste en la

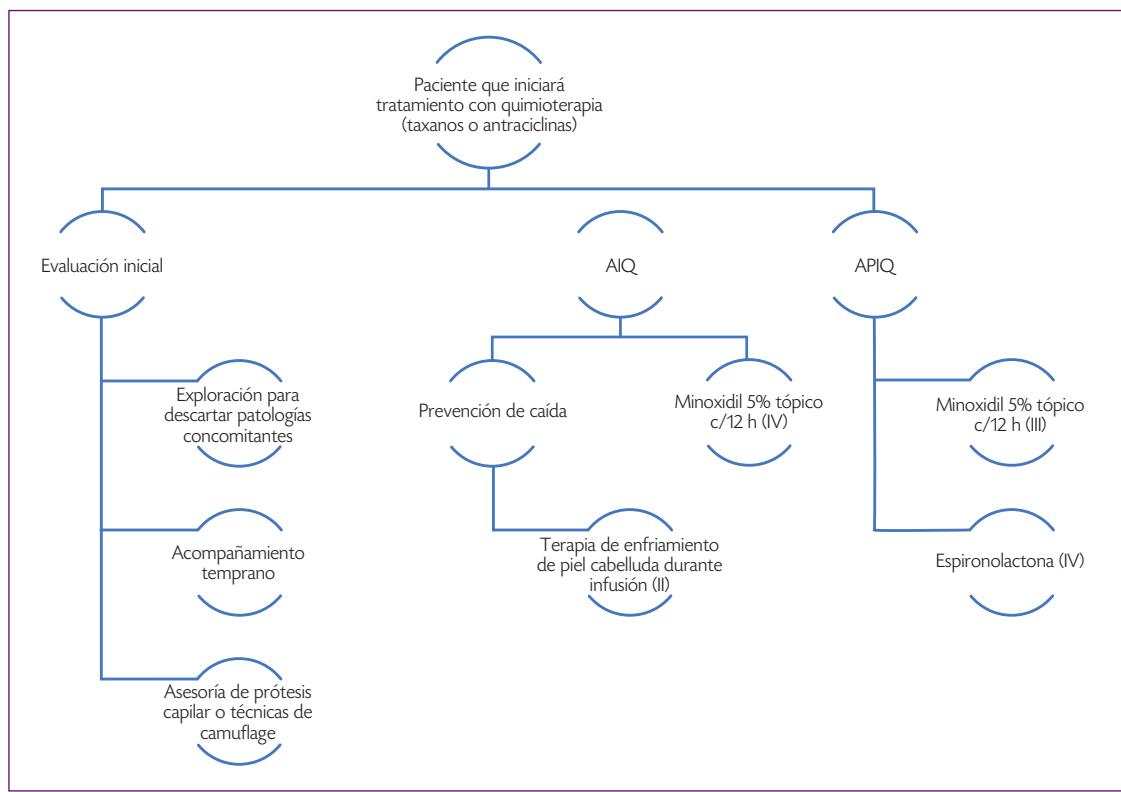


Figura 4. Esquema de tratamiento en pacientes en tratamiento con quimioterapia. Entre paréntesis se indica el nivel de evidencia de los esquemas terapéuticos.

AIQ: alopecia inducida por quimioterapia; APIQ: alopecia permanente inducida por quimioterapia.

aplicación de frío durante la infusión de la quimioterapia para ocasionar vasoconstricción local y, en consecuencia, menor penetración del fármaco en el folículo. Actualmente existen dos dispositivos de enfriamiento, Paxman y DigniCap, que han demostrado tasas de efectividad en la disminución de la caída de 50 a 66%, respectivamente.^{25,26}

Minoxidil

Éste es un vasodilatador, previamente utilizado como antihipertensivo, indicado en el tratamiento de la alopecia androgénica. Recientemente se ha demostrado su utilidad vía tópica al 5% en la alopecia inducida por terapia de bloqueo hormonal, con mejoría significativa después de seis meses de tratamiento en 80% de los pacientes. Además, en una cohorte de pacientes con alopecia persistente secundaria a quimioterapia, 12% tuvo respuesta completa y 38% respuesta parcial.²⁵

En cuanto al minoxidil oral, existe un reporte de caso publicado en 2015 en el cual se trató a una paciente con dosis bajas de minoxidil (1 mg al día) con resultados satisfactorios al año de tratamiento.²⁸

Espironolactona

La espironolactona es un antagonista de la aldosterona y antiandrogénico periférico usualmente utilizado en hiperandrogenismo clínico (hirsutismo) y alopecia androgénica. Como la alopecia androgénica y la inducida por terapia de bloqueo hormonal comparten la misma fisiopatología, este tratamiento representa una opción factible en el manejo de la alopecia inducida por quimioterapia. Actualmente no existe información que fundamentalmente que la espironolactona interactúa con la terapia de bloqueo hormonal utilizada en el tratamiento de cáncer de mama. Además, se ha documentado que el uso de espironolactona no incrementa la incidencia de cáncer de mama.²⁹⁻³¹

Inhibidores de 5-alfa-reductasa (finasteride/dutasteride)

El finasteride y el dutasteride bloquean la conversión de testosterona a dihidrotestosterona mediante la inhibición competitiva de la 5-alfa-reductasa. Teóricamente la testosterona sérica aumenta y, en consecuencia, también los niveles de estrógenos por aromatización. Diversos estudios han demostrado su seguridad en el tratamiento de mujeres con alopecia androgénica, pero con resultados controvertidos en cuanto a su efectividad. Hasta la fecha no existen estudios realizados en pacientes con cáncer de mama y su perfil de seguridad en alopecia androgénica no debe extrapolarse a toda la población femenina.²⁷

Bimatoprost

Se trata de un análogo sintético de prostaglandinas comúnmente indicado en el tratamiento del glaucoma. Durante su uso se observó como efecto adverso la hipertricosis de pestañas y desde el 2018 está indicado para el manejo de la hipotrichosis. Múltiples estudios han demostrado su efectividad en la hipotrichosis de pestañas secundaria a quimioterapia con un repoblamiento rápido.^{25,32}

Trasplante capilar

El trasplante capilar es una técnica quirúrgica que consiste en la cosecha de folículos de una zona donadora e implantarlos en el área receptora. El problema en la alopecia inducida por quimioterapia es la ausencia de región donadora por insuficiencia de densidad folicular. Estudios recientes han demostrado que en la alopecia con terapia de bloqueo hormonal, con patrón alopéxico similar a la alopecia androgénica, es factible realizar un autotrasplante capilar con resultados satisfactorios en 70% de los pacientes, con un buen pronóstico a tres años de los folículos injertados.^{33,34}

Conclusiones

La pérdida de pelo es uno de los efectos adversos más frecuentes en pacientes que reciben quimioterapia. Aunque en la mayoría de los casos es reversible, hay un aumento importante en los casos de alopecia permanente por el uso de taxanos, sobre todo en mujeres con cáncer de mama.

Es importante tener en cuenta esto, ya que tiene un efecto importantísimo en la apariencia física, el estado emocional e incluso social de estas pacientes, por lo que como dermatólogos debemos acompañarlas a lo largo de este proceso, aun antes de iniciar su tratamiento.

Actualmente contamos con opciones preventivas como el enfriamiento de la piel cabelluda durante la administración de la quimioterapia para disminuir casi a la mitad el riesgo de caída de pelo, ésta es una medida muy útil aunque poco utilizada.

Los avances en tricología nos permiten contar con terapias para incidir de forma temprana y efectiva en nuestras pacientes, como minoxidil oral, finasteride o dutasteride. Los médicos involucrados en el tratamiento de las pacientes, como los oncólogos, deben conocer que estos medicamentos no aumentan el riesgo de recaída del cáncer de mama, por lo que debemos mostrar la evidencia y formar parte de este equipo multidisciplinario en favor de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zielinski C, Beslja S, Mrsic-Krmpotic Z et al, Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group international, multicenter, prospective, randomized phase III trial, *J Clin Oncol* 2005; 23:1401-8.
2. Kim IR, Cho JH, Choi EK et al, Perception, attitudes, preparedness and experience of chemotherapy-induced alopecia among breast cancer patients: a qualitative study, *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:1383-9.
3. McGarvey EL, Baum LD, Pinkerton RC et al, Psychological sequelae and alopecia among women with cancer, *Cancer Pract* 2001; 9:283-9.
4. Slaughter C, Roman M, Yashar S, Holland V y Goh C, Permanent alopecia in breast cancer patients: role of taxanes and endocrine therapies, *Cutis* 2021; 107(3):17-22.
5. Sibaud V, Lebeauf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M et al, Dermatological adverse events with taxane chemotherapy, *Eur J Dermatol* 2016; 26(5):427-43.
6. Corazza M, Minghetti S, Borghi A, Virgili A y Ballardini P, Hand-foot syndrome caused by docetaxel with no recurrence after switch to paclitaxel, a different taxane, *Int J Dermatol* 2014; 53(3):e180-2.
7. Harris CS, Wang D y Carulli A, Docetaxel-associated palmarplantar erythrodysesthesia: a case report and review of the literature, *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20:73-80.
8. Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF, Mansutti M, Piraccini BM, Sacco C y Puglisi F, Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome, *Ann Oncol* 2003; 14(2):333-7.
9. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E et al, Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments, *Lancet Oncol* 2015; 16(4):e181-9.
10. Paus R, Haslam IS, Sharov AA y Botchkarev VA, Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss, *Lancet Oncol* 2013; 14(2):e50-9.
11. Kluger N, Jacot W, Frouin E, Rigau V, Poujol S, Dereure O et al, Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients, *Ann Oncol* 2012; 23(1):2879-84.
12. Chan J, Adderley H, Alameddine M, Armstrong A, Arundell D, Fox R, Harries M et al, Permanent hair loss associated with taxane chemotherapy use in breast cancer: a retrospective survey at two tertiary UK cancer centres, *Eur J Cancer Care (Inglaterra)* 202; 30(3):1-7.
13. Bourgeois H, Denis F, Kerbrat P, Combe M, Lamy R, Egretteau J et al, Long term persistent alopecia and suboptimal hair regrowth after adjuvant chemotherapy for breast cancer: alert for an emerging side effect: ALOPERS Observatory, *Cancer Res* 2009; 69:78.
14. Kang D, Kim IR, Choi EK, Im YH, Park YH, Ahn JS, et al, Permanent chemotherapy-induced alopecia in patients with breast cancer: a 3-year prospective cohort study, *Oncologist* 2019; 24(3):414-20.
15. Freites-Martínez A, Chan D, Sibaud V, Shapiro J, Fabbrocini G, Tosti A et al, Assessment of quality of life and treatment outcomes of patients with persistent postchemotherapy alopecia, *JAMA Dermatol* 2019; 155(6):724-8.
16. Prevezas C, Matard B, Pinquier Ly Reygagne P, Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer, *Br J Dermatol* 2009; 160(4):883-5.
17. Masidonski P y Mahon SM, Permanent alopecia in women being treated for breast cancer, *Clin J Oncol Nurs* 2009; 13:13-4.
18. Saggar V, Wu S, Dickler MN y Lacouture ME, Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer, *Oncologist* 2013; 18(10):1126-34.
19. Fonia A, Cota C, Setterfield JF, Goldberg LJ, Fenton DA y Stefanato CM, Permanent alopecia in patients with breast cancer after taxane chemotherapy and adjuvant hormonal therapy: clinicopathologic findings in a cohort of 10 patients, *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(5): 948-7.
20. Werbel T y Cohen PR, Persistent alopecia in a breast cancer patient following taxane chemotherapy and adjuvant endocrine therapy: case report and review of post-treatment hair loss in oncology patients with breast cancer, *Cureus* 2018; 10(7):3056-62.
21. Tallon B, Blanchard E y Goldberg LJ, Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature, *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:333-6.
22. Miteva M, Mischali C, Fanti PA, Vincenzi C, Romanelli P y Tosti A, Permanent alopecia after systemic chemotherapy: a clinicopathological study of 10 cases, *Am J Dermatopathol* 2011; 33(4):345-50.
23. Tallon B, Blanchard E y Goldberg LJ, Permanent chemotherapy-induced alopecia: histopathologic criteria still to be defined, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:151-2.
24. Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Blume-Peytavi U y García Bartels N, Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study, *Br J Dermatol* 2014; 170(3):643-50.
25. Bhoyrul B, Asfour L, Lutz G, Mitchell L, Jerjen R, Sinclair RD et al, Clinicopathologic characteristics and response to treatment of persistent chemotherapy-induced alopecia in breast cancer survivors, *JAMA Dermatol* 2021; 157(11):1335-42.
26. Rubio-González B, Juhász M, Fortman J y Mesinkovska NA, Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review, *Int J Dermatol* 2018; 57(12):1417-24.
27. Rozner RN, Freites-Martínez A, Shapiro J, Geer EB, Goldfarb S y Lacouture ME, Safety of 5α-reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies, *Breast Cancer Res Treat* 2019; 174(1):15-26.
28. Yang X y Thai KE, Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil, *Australas J Dermatol* 2016; 57(4):130-2.
29. Wei C, Bovonratwet P, Gu A, Moawad G, Silverberg JI y Friedman AJ, Spironolactone use does not increase the risk of female breast cancer recurrence: a retrospective analysis, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(4):1021-27.
30. Heymann WR, Spironolactone and breast cancer: Fear not!, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(4):1008-9.
31. Sabatier P, Amar J, Montastruc F, Rousseau V, Chebane L, Bouhanick B et al, Breast cancer and spironolactone: an observational postmarketing study, *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(11):1593-98.
32. Barrón-Hernández YL y Tosti A, Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia, *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26:515-22.
33. Bouhanna P, Larif M y Guichard A, Hair transplantation in endocrine therapy-induced alopecia, *Dermatol Surg* 2021; 47(3):438-40.
34. Quesada S, Guichard A y Fitoni F, Cancer-related alopecia: from etiologies to global management, *Cancers (Basilea)* 2021; 13(21):55-56.