

## Hiperpigmentación secundaria a capecitabina

C. Vázquez-Bayo, A.L. Rodríguez-Bujaldón, R. Jiménez-Puya, M. Galán-Gutiérrez y J.C. Moreno-Giménez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

La capecitabina es un agente antineoplásico utilizado para el tratamiento de pacientes con metástasis de tumores sólidos (mama y colon) en estadio avanzado. Se reconocen distintos efectos adversos, entre los cuales se encuentran los cutáneo-mucosos y, en concreto, la hiperpigmentación. Presentamos un caso de hiperpigmentación cutánea localizada secundaria a capecitabina en una mujer intervenida de cáncer de mama y en tratamiento durante un mes con este fármaco. El inicio del tratamiento se asoció con disestesias a nivel de manos y pies, así como aumento de la pigmentación de las mismas. La etiopatogénesis de tales manifestaciones es desconocida.

Otros efectos adversos descritos, desde el punto de vista dermatológico, asociados a este fármaco asientan en uñas produciendo onicolisis, fragilidad, decoloración y distrofia.

Palabras clave: capecitabina, hiperpigmentación, cáncer de mama.

### CAPECITABINE INDUCED HYPERPIGMENTATION

**Abstract.** Capecitabine is an antineoplastic agent used for the treatment of patients with metastatic solid tumors (breast and colon). Different adverse effects have been recognized, among which we find the muco-cutaneous ones and, specifically, hyperpigmentation. We report a case of localized cutaneous hyperpigmentation secondary to capecitabine in a woman that underwent surgery for breast cancer and was receiving this drug for a month. The start of therapy was associated with dysesthesias and hyperpigmentation of the hands and feet. The pathogenesis of such manifestations is unknown. Other reported cutaneous adverse effects associated with this drug involve the nails producing onycholysis, fragility, discoloration and dystrophy.

**Key words:** capecitabine, hyperpigmentation, breast cancer.

### Introducción

La capecitabina es un agente antineoplásico utilizado para el tratamiento de pacientes con metástasis de cáncer de mama o colon en estadio avanzado y, esencialmente, en los casos que no han respondido a la quimioterapia estándar<sup>1,2</sup>. Se conocen distintos efectos adversos, algunos de los cuales son dosis-dependiente. En concreto, la hiperpigmentación no suele ser demasiado frecuente, ya que aparece aproximadamente en el 3% de los pacientes tratados. Los casos descritos hacen referencia fundamentalmente a pacientes de raza negra u oriental<sup>3-5</sup>. Sin embargo, no hemos podido encontrar ningún caso publicado en caucásicos.

Describimos una paciente de raza caucásica afectada de cáncer de mama diseminado que desarrolló una hiperpigmentación secundaria a capecitabina.

### Caso clínico

Paciente mujer de 46 años, fototipo 3, en seguimiento en nuestro Servicio por alopecia *areata* desde 1997 con buena respuesta a sensibilización tópica con difenciprona. Entre sus antecedentes personales destaca un carcinoma de mama diagnosticado en el año 1998 e intervenido mediante mastectomía radical izquierda. Posteriormente recibió tratamiento con tamoxifeno.

En la última visita, en mayo del 2005, refiere que debido a la diseminación de su neoplasia se encuentra en tratamiento con capecitabina (Xeloda®) desde hace un mes. Desde el inicio de la terapia refería disestesias a nivel de manos y pies junto con un aumento en la pigmentación de las mismas. A la exploración se apreciaba que esta hiperpigmentación afectaba de forma difusa a palmas y plan-

Correspondencia:  
R. Jiménez Puya.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal, s/n.  
14004 Córdoba. España.  
Correo electrónico: JIMPUYA@terra.es

Aceptado el 4 de diciembre de 2006.



Hiperpigmentación palmar, más marcada en pliegues, comparada con una mano del explorador.



El dorso de las manos también presenta hiperpigmentación, sobre todo en zonas acrales.

tas, siendo más marcada en los pliegues (figs. 1 y 2). No se observaba hiperpigmentación de mucosas ni de otras áreas del cuerpo.

## Discusión

La capecitabina es un quimioterápico de la familia de las fluoropirimidinas que tiene la ventaja de administrarse vía oral. Actúa como profármaco del 5-fluoruracilo (5-FU) y su proceso de metabolización consta de tres pasos de los cuales el último tiene lugar en el tejido tumoral, permitiendo minimizar la toxicidad sistémica derivada del 5-FU<sup>6</sup>.

Está indicado como primera línea de tratamiento de metástasis de tumores sólidos, principalmente cáncer de colon y de mama, bien solo o en combinación. En esta última modalidad ha demostrado tener un efecto sinérgico con otros quimioterápicos como con los taxanos, logrando un incremento de la respuesta de alrededor del 40%<sup>1,2</sup>.

A pesar de ser mejor tolerado que otros antineoplásicos, no está exento de efectos adversos, siendo los más comunes los gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, mucositis y estomatitis) y hematológicos (neutropenia, anemia y trombocitopenia)<sup>7,8</sup>. La toxicidad ocular, neurológica o dermatológica es menos frecuente. Entre las alteraciones neurológicas el síndrome mano-pie (SHF), denominado también eritrodisestesia, es el efecto adverso mejor conocido. Se ha descrito en un alto porcentaje de casos y se presenta como un eritema acompañado de edema en manos y pies. Es un cuadro doloroso y molesto que puede llegar a ocasionar descamación y ulceración si no se suspende o reduce la dosis.

Nuestra paciente desarrolló un SHF junto con el aumento de la pigmentación acral. ¿Es coincidencia o puede que se trate de una forma de inicio de dicho síndrome? Hay opiniones muy variadas, ya que algunos autores conside-

ran la hiperpigmentación como una posible forma de inicio del SHF, pero para otros se trata de una coincidencia fortuita. En el trabajo publicado por Narasimhan et al<sup>3</sup> se hace referencia a esta asociación en tres pacientes de raza negra. Esta predisposición de la raza negra parece bien establecida, no solo en cuanto a la frecuencia, sino también en lo relativo a la intensidad del proceso. La hiperpigmentación, cuando aparece, puede ser generalizada, afectando de forma difusa a piel y mucosas<sup>3,5</sup>, o bien limitarse a palmas y plantas como en nuestro caso<sup>3</sup>.

Muchos agentes quimioterápicos se han asociado con aumento de la pigmentación cutánea<sup>9</sup>. Los mecanismos de acción incluyen:

1. Estimulación directa de la melanogénesis sobre los melanocitos (adriamicina, bleomicina y busulfán).
2. Hiperpigmentación postinflamatoria secundaria al incremento de fotosensibilidad (metrotexato [MTX]).
3. Combinación de ambos mecanismos (ciclosporina y 5 fluorouracilo).

La hiperpigmentación cutánea por 5-fluorouracilo aparece aproximadamente en el 5% de los pacientes que lo emplean, siendo más frecuente cuando se administra vía intravenosa<sup>10-12</sup>. Se distribuye tanto en áreas fotoexpuestas, como consecuencia de un mecanismo de fotosensibilidad, como en áreas que no lo están. Es por tanto lógico esperar que, dado que la capecitabina es un profármaco de este último, pueda presentar reacciones indeseables semejantes. Actualmente la etiopatogenia de tales manifestaciones es desconocida, particularmente en lo referente a la eritrodisestesia de manos y pies.

Otras manifestaciones cutáneas también asociadas con este medicamento pueden afectar a las uñas en forma de onicolisis, a veces fotooncolisis<sup>4</sup>, fragilidad, decoloración y distrofia<sup>13</sup>.

Dado el incremento del uso de este fármaco (eficacia clínica y fácil administración) creemos que, tanto dermatólogos como oncólogos deberían estar al corriente de sus efectos secundarios para lograr un mejor manejo.

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kaklamani VG, Gradishar WJ. Role of capecitabine (Xeloda®) in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3:137-44.
2. Seidman AD. Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003;30:6-10.
3. Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti IF, Rachita M. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of 3 cases and review of the literature. *Cutis.* 2004;73:101-6.
4. Maino KL, Norwood C, Stashower ME. Onycholysis with the appearance of a «sunset» secondary to capecitabine. *Cutis.* 2003;72:234-6.
5. Pui JC, Meehan S, Moskovits T. Capecitabine induced cutaneous hyperpigmentation: report of a case. *J Drugs Dermatol.* 2002;1:202-5.
6. Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clinical Pharmacokinetics of capecitabine.* Clin Pharmacokinet. 2001;40:85-104.
7. Dooley M. Capecitabine. *Drug.* 1999;58:69-76.
8. Bell K, Perna A, Hsu S. Mucositis as 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.
9. Llistosella E, Codina A, Álvarez R, Pujol RM, de Moragas JM. Tegafur-induced acral hyperpigmentation. *Cutis.* 1991;48:205-7.
10. Allen BJ, Parker D, Wright AL. Reticulate pigmentation due to 5-fluorouracil. *Int J Dermatol.* 1995;34:219-20.
11. Vukelja SJ, Bonner MW, McCollough M, Cobb PW, Gaule DA, Fanucchi PJ, et al. Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. Case report and review of cutaneous manifestations associated with systemic 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:905-8.
12. Fukushima S, Hatta N. Atypical moles in a patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil. *Br J Dermatol.* 2004;151:698-700.
13. Chen G, Chen Y, Hsu M, Tsao CJ, Chen WC. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol.* 2001;45:521-2.