

Fototoxicidad cutánea inducida por Paclitaxel en paciente con cáncer de mama: Reporte de caso.

LIGMAR RUIZ ROJAS*, MARÍA CRISTINA ARVELO*, VALENTINA BÁEZ**, YLBBIA MADRID***, OLGA ZERPA****, CARLOS SUCRE*****

Resumen

Las reacciones de fototoxicidad a medicamentos requieren que el químico exógeno absorba luz y posteriormente alcance y se deposite en piel. La conducta terapéutica por lo general es suspender el medicamento pero en el caso de drogas antineoplásicas, que son tratamientos indispensables para la sobrevivencia del paciente, la conducta se reduce a evitar la exposición a la luz. Se han descrito pocos casos de fototoxicidad por paclitaxel ya que sus efectos secundarios más frecuentes incluyen neuropatía periférica, mielotoxicidad, trastornos hemodinámicos y lesiones en piel que por lo general están limitadas al sitio de inoculación. Se presenta el caso de una paciente con cáncer de mama metastásico en tratamiento con paclitaxel quien posterior a la exposición solar presenta lesiones cutáneas en áreas expuestas.

Palabras clave: *fototoxicidad, paclitaxel, cáncer.*

Paclitaxel-induced cutaneous phototoxicity in a patient with Breast Cancer: Case report.

Summary

Phototoxicity reactions linked to medications require light absorption by the chemical which, afterwards, must reach the skin and stay there. The therapeutic behavior generally indicates stopping the medication, but when antineoplastic drugs are being used, and are an indispensable treatment for the survival of the patient, the protocol consists in avoiding light exposure and promoting the use of sunblockers. Few cases of phototoxicity related to paclitaxel have been reported, even though side effects such as peripheric neuropathy, mielotoxicity, hemodynamic alterations and skin lesions, generally limited to the inoculation site, are more frequent. We present the case of a patient with metastatic breast cancer under treatment with paclitaxel, who after sun exposure presented phototoxicity associated to the medication, which is a unusual complication of this antineoplastic drug.

Key words: *phototoxicity, paclitaxel, cancer.*

Introducción

Paclitaxel (Taxol®) es una droga antineoplásica ampliamente utilizada en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, ovario, pulmón y cáncer de células escamosas de cabeza y cuello¹. Los efectos adversos más comunes relacionados con esta droga incluyen neuropatía periférica, mielotoxicidad, bradicardia e hipotensión, alopecia, náuseas y vómitos, artralgias y mialgias, granulocitopenia e hipersensibilidad². Las reacciones cutáneas asociadas al tratamiento con paclitaxel no son comunes e incluyen reacciones en el sitio de inyección, onicólisis, dermatitis por radiación recall (reacción inflamatoria cutánea en zonas que habían recibido radioterapia previamente) y

*Médico Internista. Instituto Médico la Floresta. Caracas. Venezuela.

*Médico Internista. Instituto Médico la Floresta. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

**Médico Residente del Servicio de Oncología Médica (ARSUVE). Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Venezuela.

*** Médico Anatomopatólogo. Instituto Médico la Floresta. Caracas. Venezuela.

****Dermatólogo. Instituto Médico la Floresta. Caracas. Venezuela.

*****Médico Oncólogo. Director del Servicio de Oncología Médica (ARSUVE) Instituto Médico la Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas. Venezuela.

Autor para correspondencia:
Olga Zerpa
olzerpa@gmail.com

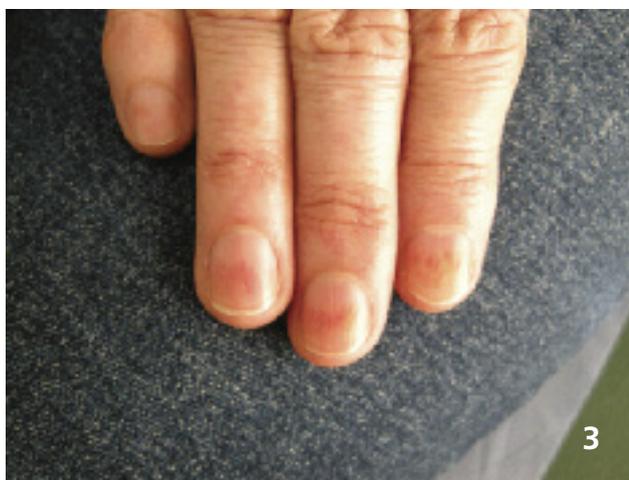
eritema fijo medicamentoso^{1,3}. Los desordenes de fotosensibilidad por paclitaxel han sido reportados en pocos casos¹.

Se presenta el caso de una paciente con cáncer de mama metastásico, quien presentó lesiones cutáneas en áreas foto expuestas tres semanas después de tratamiento con paclitaxel.

Reporte de Caso

Se trata de paciente femenina de 65 años con diagnóstico de carcinoma de mama derecha estadio III T3N1M0, con receptores hormonales negativos y Cerb-2 negativo quien recibió seis ciclos de quimioterapia primaria con esquema FEC (5-fluoracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) por 4 meses, presentando respuesta clínica completa. Se realiza mastectomía radical de mama derecha sin evidencia de malignidad en el material de anatomía patológica incluyendo los 10 ganglios examinados, por lo cual se indicó quimioterapia adyuvante a base de paclitaxel semanal a la dosis de 80mg/m² vía endovenosa. Tres semanas después del inicio de la terapia presentó placas eritematosas eccematosas de bordes

mal definidos, con áreas costrosas, confluentes, localizadas en cara, tórax anterior, dorso de manos y brazos, a predominio derecho. (Figuras 1 y 2). Se realiza biopsia de piel tomada del brazo derecho y se envía material a estudio histopatológico que reporta hiperqueratosis compacta e hipergranulosis focal, epidermis con espongirosis, queratinocitos balonados y algunos necróticos, e incontinenia pigmentaria; infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial mononuclear con ocasionales neutrófilos y degeneración basofílica del colágeno en dermis (Figuras 2, 3 y 4), concluyéndose como dermatitis perivascular superficial e intersticial: pudiendo corresponder a erupción fototóxica. Se mantuvo en cumplimiento de paclitaxel, se inició tratamiento con fexofenadina 180 mg diarios, furoato de mometasona tópico dos veces al día y protector solar; presentando mejoría clínica. Durante la semana 11 de tratamiento con paclitaxel presenta hemorragias subungueales en uñas de las manos. Después de completar 12 semanas de quimioterapia recibió radio-terapia local con respuesta clínica satisfactoria. Los exámenes tomográficos posteriores no mostraron evidencia de enfermedad neoplásica.



Figuras 1 y 2.
Placas eritematosas en tórax y brazo derecho
Figura 3.
hemorragias subungueales

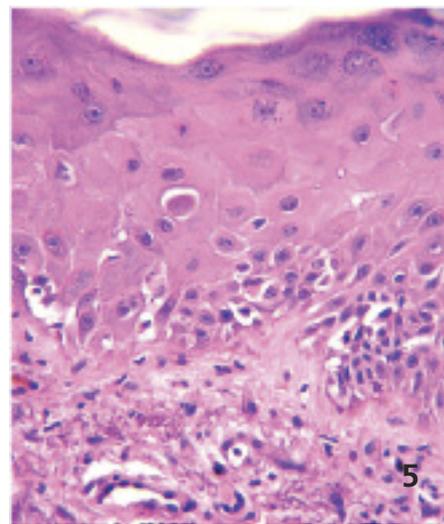
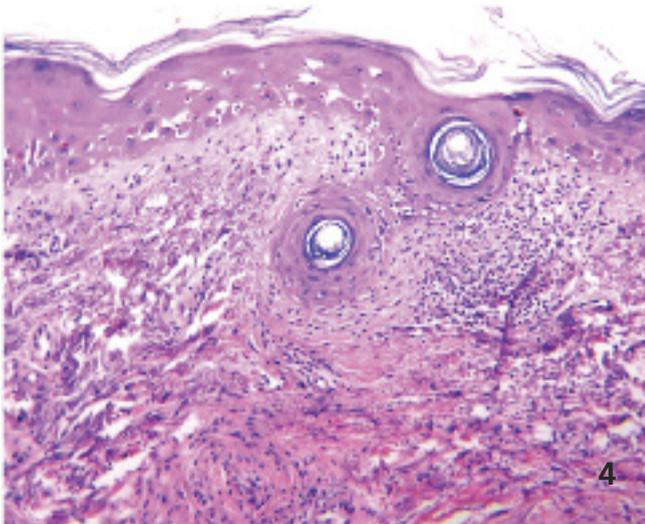


Figura 4. Izquierda
Histología. Epidermis con queratinocitos necróticos. Infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear en la dermis. Degeneración basofílica del colágeno 10X HE.

Figura 5. Derecha
Histología. Queratinocitos necróticos 40x HE

Discusión.

El paclitaxel es derivado del árbol de tejo, *Taxus brevifolia*, con acción antineoplásica y antimicrotubular. Es administrado vía endovenosa y su mecanismo de acción involucra la inhibición de la mitosis promoviendo la polimerización microtubular lo que interfiere con la fase mitótica G2 tardía, y la inhibición de la replicación celular. Los efectos secundarios más importantes y limitantes del paclitaxel son su cardiotoxicidad, neurotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad.⁴ Las reacciones de hipersensibilidad por paclitaxel, eran frecuentemente observadas durante el desarrollo inicial de la droga. No se ha establecido si era la droga por sí misma o su vehículo, el aceite de castor polietoxilado, lo que ocasionaba estas reacciones. Para disminuir la incidencia y severidad de las reacciones de hipersensibilidad por paclitaxel, se implementó la administración endovenosa de dexametasona, difenhidramina y cimetidina antes de cada tratamiento de forma rutinaria¹.

Las reacciones adversas cutáneas comúnmente descritas son la eritrodisestesia, edema, rubor, erupción fija ampollar, fenómenos de radiation recall, onicolisis y alopecia. Estas reacciones normalmente son asintomáticas o poco sintomáticas y no suelen interferir en el ritmo de los ciclos, generalmente se resuelven en unos días o semanas. Las reacciones de fototoxicidad por el medicamento son infrecuentes⁴.

La fotosensibilidad por quimioterapéuticos puede presentarse de diferentes formas:

- Reacción fototóxica: caracterizada por eritema intenso después de una exposición lumínica. Es una reacción de fotosensibilidad no inmunológica. Se requiere que la sustancia química absorba la luz, y secundariamente alcance o se deposite en la piel. Se presentan en la primera exposición al agente fotosensibilizante y el periodo de latencia es corto. La frecuencia e intensidad de la reacción es proporcional a la dosis administrada. Aparece en las zonas expuestas a la luz. Generalmente las le-

siones revierten en los siguientes 2-7 días después de suspender el medicamento. En algunos pacientes pueden persistir durante meses, sin constituir una reacción persistente a la luz^{5,6,7}. Este tipo de reacción es la que presentó la paciente descrita.

- Reacción fotoalérgica: es una reacción inmune tipo IV. Aparece al menos 24 h después de la fotoexposición. La radiación es absorbida por la sustancia química sistémica o tópica generando un fotoalergeno; éste a su vez es procesado por las células presentadoras de antígenos (macrófagos y células de Langerhans) y presentado a los linfocitos T cooperadores. Puede afectar áreas no expuestas y generalmente causa dermatitis eczematosas, urticariformes o papulovesiculares. Las lesiones suelen ser retardadas (1 a 14 días) y pueden producirse por medicamentos estructuralmente similares. La aparición de las lesiones no depende de la dosis, y pueden aparecer con niveles de exposición a la luz más bajos que las reacciones fototóxicas. Los pacientes pueden permanecer sensibles a la luz incluso años después de suspender la exposición al producto fotoalergénico^{5,6,7}.
- Fotorreactivación: Se refiere a la aparición de lesiones cutáneas similares a una quemadura, en áreas de piel que antes ya las presentaron, sin necesidad de exposición solar⁵.
- Reacción de fotoexacerbación: ocurre cuando un paciente recibe un fármaco, en los días posteriores de presentar eritema cutáneo por exposición a luz ultravioleta⁵.
- Fotooncolisis: es el desprendimiento de la uña de su lecho por la parte distal, por exposición a la luz⁵. Este tipo de lesiones también fueron presentadas por esta paciente, después de recibir paclitaxel.

Cohen P.R., describió 9 casos de desordenes de fotosensibilidad por paclitaxel. En estos casos las lesiones de piel estaban distribuidas en áreas de exposición solar, como cara, centro del tórax (área V), y miembros superiores, incluyendo cara dorsal de manos y dedos de las manos. Las lesiones cutáneas típicamente

no aparecieron sino luego de que los pacientes habían recibido varios ciclos de paclitaxel semanal, en un rango de 80 mg/m² a 100 mg/m². En todos los casos descritos se suspendió la administración de paclitaxel; y se utilizaron corticoesteroides tópicos para tratar a una mujer con eritema multiforme fotodistribuido. Todas las condiciones de fotosensibilidad fueron resueltas. Muchos de los pacientes pudieron posteriormente reiniciar ciclos adicionales de paclitaxel sin recurrencia de desordenes de fotosensibilidad, por la posterior incorporación de fotoprotección de las áreas previamente expuestas al sol.¹ En nuestro caso, las lesiones también fueron evidenciadas en áreas expuestas al sol, mejorando luego de suspender la droga y con la administración de corticoesteroides tópicos.

Los taxanos (docetaxel, paclitaxel) y etopósido son las principales drogas involucradas en las alteraciones de las uñas. Una revisión realizada por Mansutti y col, revela que la incidencia de alteraciones ungueales asociada a taxanos oscila entre el 0% y 44%. En un estudio sobre 58 pacientes tratados con paclitaxel, 16 (27,6%) desarrollaron toxicidad ungueal y el 75% fue de grado 2 con pérdida total o parcial de la uña o dolor en el lecho ungueal y necesidad de suspender el tratamiento en dos de ellos⁸.

Conclusión:

El uso cada vez más frecuente de drogas antineoplásicas demanda del médico el conocimiento de sus efectos secundarios frecuentes y poco comunes, así como también la instrucción del paciente sobre los mismos, con el objetivo de evitarlos o diagnosticarlos a tiempo para evitar complicaciones serias. Tal es el caso de esta paciente con cáncer de mama metastásico tratada con paclitaxel que presentó lesiones de fototoxicidad, efecto infrecuente con el uso de esta droga. ●

Referencias

1. Cohen PR. Photodistributed erythema multiforme: paclitaxel-related, photosensitive conditions in patients with cancer. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8(1):61-4.
2. Hiraki A, Aoe K, Murakami T, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by paclitaxel in a patient with squamous cell carcinoma of the lung: a case report. *Anticancer Res*. 2004; 24(2C):1135-7.
3. Cohen AD, Mermershtain W, Geffen DB, et al. Case report: Cutaneous photosensitivity by paclitaxel and trastuzumab therapy associated with aberrations in the biosynthesis of porphyrins. *Journal of Dermatological Treatment*. 2005; 16:19-21.
4. Escutia B, Alfonso R, Carnero L, et al. Fibrosis cutánea de miembros inferiores inducida por paclitaxel. *Actas Dermosifiliogr*. 2004; 95:227-30.
5. Fernández RJ, Jordá PA, Fernández-Navarro JM, et al. Phototoxicity reaction due to methotrexate. *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(3):179-80.
6. Fotosensibilidad. Base de Datos del centro de información del medicamento del ICOFMA. España, Mayo 2010. URL disponible en: http://www.icofma.es/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=3033&Itemid=752. Publicado: Mayo 2010. Fecha en que se consultó: 18 de Marzo de 2014. Sin autor.
7. Sabe-Lima M, Cortés-Franco R, Vega-Menaje ME, et al. Principales fotodermatosis en Latinoamérica. Revisión y actualización. *Derm. Venez*, 1999, 37: 15-21.
8. Allevato MA. Efectos adversos cutáneos de la terapia antineoplásica. *Act Terap Dermatol* 2008; 31: 78.http://www.icofma.es/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=3033&Itemid=752. Publicado: Mayo 2010. Fecha en que se consultó: 18 de Marzo de 2014. Sin autor.

Pertenecer a la Sociedad Venezolana de Dermatología Médica Quirúrgica y Estética es Importante.

Si eres dermatólogo y aun no estás inscrito a la Sociedad te invitamos a convertirte en miembro:

Requisitos

Para Ingresar como miembro ACTIVO a la Sociedad

- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad nacional o extranjera.
- Llenar planilla respectiva (descargar en www.dvdcd.org.ve)
- Carta de Solicitud por escrito para el ingreso.
- Carta de Presentación por tres Miembros Titulares.
- Copia de Título de Médico.
- Copia de Título de Dermatólogo
- Currículum
- Copia de Cédula de Identidad
- Soporte de los documentos referidos en el currículum. (Anexar Artículo 8)

Para Ascensos de Miembro Activo a Miembro Titular

- Carta solicitando ascenso e indicando la fecha de ingreso como Miembro Activo.
- Llenar planilla respectiva (descargar en www.dvdcd.org.ve)
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)

CV. Cumplir con una de las siguientes pautas

- Haber publicado dos trabajos sobre la especialidad como autor principal, o
- Haber publicado tres trabajos como coautor, o
- Haber presentado cuatro trabajos como autor principal en diferentes Reuniones Anuales
- Haber cumplido 100 horas crédito – dermatológicas en 3 años consecutivos.
- Presentar un trabajo de ascenso – Anexar el trabajo científico que será presentado en una Reunión Mensual

Para ingresar como miembro Titular

Llenar planilla respectiva. (descargar en www.dvdcd.org.ve)

- Solicitud por escrito para el ingreso como Miembro Titular, especificando que ingresa presentando un trabajo científico y el título del mismo.
- Presentación por tres Miembros Titulares
- Haber realizado Curso de Postgrado en Dermatología, de 3 años de duración en una Universidad Nacional o Extranjera.
- Currículum Vitae actualizado. (Anexar Artículo 8)
- Copia del título de médico.
- Copia del título de Dermatólogo.
- Soporte de los documentos referidos en el currículum
- Anexar trabajo científico de ingreso que será presentado en una Reunión Mensual de la Sociedad Venezolana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Beneficios de ser miembro

- Seguro de Mala Praxis Profesional sin costo alguno.
- Suscripción a la revista Dermatológica Venezolana.
- Precios especiales en Jornadas y Congresos.
- Posibilidad de aplicar a Becas, Pasantías extramuro, AAD, Congreso Mundial de Estética y otros.
- Derecho a voz y voto en las Reuniones de la Asamblea de la SVDCC (Miembros Titulares).
- Pertenecer a las Comisiones de Trabajo.