

CARTAS AL DIRECTOR

Hiperpigmentación reticulada inducida por 5-fluorouracilo

T. Sanz-Sánchez^a, S. Córdoba^a, B. Jiménez-Ayala^b y J.M. Borbujo^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital de Fuenlabrada. Madrid. España.

Señor Director:

El 5-fluorouracilo es un fármaco antineoplásico, análogo fluorado de las pirimidinas, que se utiliza para el tratamiento de tumores, especialmente del aparato digestivo.

Se han descrito múltiples efectos secundarios cutáneos asociados a este fármaco como: lesiones similares al lupus eritematoso, brotes de dermatitis seborreica, fotosensibilidad, foliculitis, queratodermia palmar, ulceraciones periungueales, alteraciones ungueales (líneas de Beau), inflamación de queratosis actínicas, eritrodisestesia palmo plantar y alteraciones en la pigmentación^{1,2}.

Presentamos el caso de un paciente con hiperpigmentación reticulada y moteada asociada a la administración sistémica de 5-fluorouracilo.

Se trata de un varón de 75 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial y diabetes mellitus, diagnosticado de adenocarcinoma de ciego estadio III en febrero de 2006. Se le realiza una hemicolectomía derecha y posteriormente ciclos de quimioterapia neoadyuvante con 5-fluorouracilo, oxaliplatino y ácido folínico. Tras la quinta infusión, refiere la aparición brusca de una pigmentación asintomática en la espalda y en las palmas de las manos. No refería lesiones cutáneas previas a la hiperpigmentación.

En la exploración física se observa una hiperpigmentación marronácea, maculosa, reticulada en la región lumbar, moteada en las palmas de las manos e hiperpigmentación de las líneas de las manos (figs. 1 y 2).

Se realiza una biopsia de la hiperpigmentación reticulada de la espalda. El estudio histológico muestra una epidermis con hiperqueratosis y aumento de la pigmentación basal. En

la dermis superficial, se observa un escaso infiltrado inflamatorio crónico linfocitario perivascular y melanófagos ocasionales (fig. 3).

El paciente continúa recibiendo ciclos de quimioterapia, sin observarse un aumento de la pigmentación, hasta completar el tratamiento con 11 infusiones.

Cinco meses después del último ciclo de quimioterapia y ocho meses después de la aparición de la hiperpigmentación no se observa pigmentación en las palmas de las manos, pero sí persiste la pigmentación reticulada en la espalda, aunque menos intensa.

La hiperpigmentación cutánea es un efecto secundario asociado a diversos tratamientos quimioterápicos como bleomicina, ciclofosfamida, etopóxido, carboplatino, hidroxurea, capecitadina, melfalán o 5-fluorouracilo^{3,4}. Esta hiperpigmentación puede afectar a la piel, las mucosas y las uñas. La administración sistémica de 5-fluorouracilo se ha asociado a diversos patrones de pigmentación. La distribución en áreas fotoexpuestas es la más frecuente. También se ha descrito hiperpigmentación en áreas irradiadas, pigmentación difusa y moteada de las manos y los pies, melanoniquia y pigmentación en la mucosa oral^{1-3,5}. De forma más infrecuente se han publicado casos de hiperpigmentación serpinginosa supravenosa, en los cuales se observa una pigmentación de la piel suprayacente a las venas, a través de las cuales se inyectó el fármaco^{6,7}.

El patrón reticulado o serpinginoso se ha asociado a 5-fluorouracilo excepcionalmente^{1,3,8}. Aunque esta forma clínica de presentación nos sugiere una pigmentación inducida por este fármaco, no está relacionada exclusivamente con 5-fluorouracilo. Se describió por

primera vez asociada a bleomicina⁹ y posteriormente se la ha relacionado con la infusión de idarubicina³. Nuestro paciente estaba en tratamiento con



Figura 1. Hiperpigmentación reticulada en la región lumbar.



Figura 2. Hiperpigmentación moteada en las palmas y las líneas de las manos.

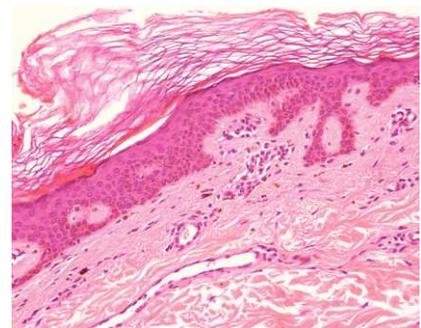


Figura 3. Epidermis con hiperqueratosis y aumento de la pigmentación basal. En la dermis superficial se observa un escaso infiltrado inflamatorio crónico linfocitario perivascular y ocasionales melanófagos. (Hematoxilina y eosina, 100).

dos antineoplásicos, así que basándonos en casos descritos previamente en la literatura aunque de forma excepcional y al no encontrar ningún caso descrito asociado a oxaliplatino, atribuimos la pigmentación reticulada a 5-fluorouracilo, aunque no se puede descartar la asociación a oxaliplatino.

La etiopatogenia de la hiperpigmentación asociada a estos fármacos es desconocida. Sin embargo, existen diversas teorías sobre el mecanismo común a los agentes quimioterápicos citados. Se postula que estos medicamentos inducirían un aumento de la pigmentación a través de la hormona estimuladora de melanocitos o por una estimulación directa de los melanocitos⁵. También se ha propuesto que podría ser producido por una mayor concentración de fármaco en las zonas de la piel en las que se produce un mayor flujo de sangre⁹.

Clínicamente esta pigmentación recuerda al eritema *ab igne*, que se ha relacionado con la exposición a largo plazo al calor, por debajo del umbral de quemadura. En este caso se observaría un eritema seguido de pigmentación postinflamatoria, con ese patrón vascular cutáneo.

En nuestro paciente, como en los casos descritos en la literatura, esta hiperpigmentación no recurre en ciclos posteriores, aunque se mantenga el fármaco y no se modifique la dosis pau-

tada. Por este motivo se podría pensar que el paciente presenta una hiperpigmentación debida a una toxicidad local del fármaco, por un aumento de gradiente de la sangre en esa localización, por ejemplo, asociado a un aumento de temperatura ambiental.

Se interpretaría como una pigmentación postinflamatoria sobre la piel suprayacente, que adquiere el patrón vascular cutáneo, al igual que la hiperpigmentación supravenosa descrita asociada a 5-fluorouracilo, debido a una flebitis subclínica inducida por la infusión o por una hipertermia localizada^{6,7}.

En conclusión, podemos decir que la hiperpigmentación reticulada es un efecto secundario excepcionalmente asociado a 5-fluorouracilo. Este patrón clínico aunque nos sugiere una pigmentación inducida por este fármaco, se ha asociado a la infusión de otros agentes antineoplásicos. Se postula que se produciría por una mayor concentración de fármaco en zonas de la piel con un mayor flujo de sangre. Cursa como una reacción cutánea asintomática y persistente, que no requiere modificación del tratamiento oncológico pautado.

Bibliografía

1. Vukelja SJ, Bonner MW, McCollough M, Cobb P, Gaule DA, Fanucchi P, et

al. Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:905-8.

2. De Argila Fernández-Durán D, Rivera Díaz R, López Estebaranz L, Guerra Tapia A, Iglesias Díez L. Eritema acral inducido por 5-fluorouracilo en infusión continua. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr*. 1993;84:315-8.
3. Jogi R, Garman M, Pielop J, Orengo I, Hsu S. Reticulate hyperpigmentation secondary to 5-fluorouracil and idarubicin. *J Drug Dermatol*. 2005;4: 652-6.
4. 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.
5. Fukushima S, Hata N. Atypical moles in patient undergoing chemotherapy with oral 5-fluorouracil prodrug. *Br J Dermatol*. 2004;151:698-700.
6. Jain V, Bhandary S, Prasad GN, Sheno SD. Serpentine supravenuous streaks induced by 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:529-30.
7. Chen GY, Lee JY, Chen WC. Sclerotic and retracted supravenuous hyperpigmentation associated with combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005;52:1383-5.
8. Allen B, Parker D, Wright AL. Reticulate pigmentation due to 5-fluorouracil. *Int J Dermatol*. 1995;34:219-20.
9. Wright AL, Bleecheen SS, Campion AE. Reticulate pigmentation due to bleomycin: light-and electron-microscopic studies. *Dermatologica*. 1990; 180:255-7.

Donovanosis importada en una adolescente

J.R. Ferreres^a, J. Marcoval^a, A. Vicente^a, M. Medina^b, J.M. Laila^c y M.A. González-Enseñat^a

^aServicio de Dermatología. ^bServicio de Anatomía Patológica. ^cServicio de Ginecología. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.

Señor Director:

La donovanosis o granuloma inguinal es una enfermedad bacteriana, granulomatosa, progresiva y ulcerativa producida por *Calymmatobacterium granulomatis*.

Esta infección es rara en niños o adolescentes^{1,2}. Sin embargo, describimos el caso de una niña de 12 años atendida en nuestro hospital, remitida desde el Hospital de Tángier, por presentar una lesión genital ulcerativa de

un año de evolución, diagnosticada de carcinoma escamoso. La paciente fue víctima de una violación por parte de un familiar unos meses antes de la aparición de las lesiones. En la exploración se podía observar una úlcera dolorosa