

Onicolisis y líneas de Beau por docetaxel: reporte de un caso

Onycholysis and Beau's lines by docetaxel: a case report

Pamela Nabeta¹, Salim Mohanna¹, Francisco Bravo².

RESUMEN

El docetaxel es un taxoide semisintético utilizado en el tratamiento de una gran variedad de tumores sólidos como el cáncer de mama, ovario, pulmón y vejiga. El docetaxel ha demostrado causar alteraciones ungueales en un 30% de pacientes. Reportamos un caso en el cual se presentó onicolisis y líneas de Beau en una paciente en tratamiento con docetaxel para cáncer de mama.

Palabras clave: Onicolisis; Líneas de Beau; Docetaxel; Uñas.

SUMMARY

Docetaxel is a semi synthetic taxoid used in the treatment of a variety of solid tumors including breast, ovarian, lung and bladder cancer. Nail changes have been reported in 30% of patients using docetaxel. We report a case of onycholysis and Beau's lines which occurred in a patient under docetaxel treatment for breast cancer.

Key words: Onycholysis; Beau's lines; Docetaxel; Nails.

INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento del nuevo milenio nuestro armamento de drogas se ha expandido enormemente y con él, el abanico de posibles efectos tóxicos a nivel dermatológico, los cuales varían directamente con la cantidad y tipo de agentes empleados. Es así que las uñas son una parte vulnerable de nuestro organismo, ya que las drogas son incorporadas mediante un doble mecanismo: se depositan en la matriz ungueal a través del flujo sanguíneo, e incorporan a través del lecho ungueal du-

rante el crecimiento de la uña desde la lúnula hasta el inicio del margen libre¹.

Los taxanos, paclitaxel (Taxol®; Bristol-Myers Squibb Company; Princeton, NJ, USA) y docetaxel (Taxotere®; Aventis Pharmaceuticals; Collegeville, PA, USA), introducidos a finales de los ochentas, son efectivas drogas quimioterapéuticas utilizadas en el tratamiento de diversas patologías malignas que incluyen al cáncer de mama, pulmón, vejiga y próstata². Los taxanos son

¹ Investigador Asociado, Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

² Dermatólogo - Patólogo, Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Correo electrónico: salim17@yahoo.com

usualmente administrados de manera trisemanal, pero también se han utilizado regímenes semanales. Debido a su uso, distintos tipos de toxicidad cutánea han sido reportados, siendo los más comunes el eritema y la descamación, principalmente en manos. Asimismo, se han descrito en diversas series y reportes de casos cambios a nivel ungueal, usualmente con regímenes semanales o cuando estas drogas son usadas en combinación con otros agentes citotóxicos³.

Reportamos un caso en el cual se desarrolló onicosis y líneas de Beau en una paciente con cáncer de mama, quien utilizaba docetaxel como único agente quimioterapéutico en un régimen trisemanal.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 28 años de edad, natural de Lima, con diagnóstico de cáncer de mama derecha. Inició tratamiento con quimioterapia, tres ciclos con adriamicina (96mg EV) y ciclofosfamida (960mg EV) cada tres semanas, presentando neutropenia moderada a severa y efluvio de anagen. Una evaluación posterior a las 11 semanas, mostró una reducción no significativa del tumor, por lo que se cambió a un esquema único con docetaxel. Recibió tres ciclos de docetaxel (160mg EV) cada tres semanas (dosis acumulada 480mg), volviendo a presentar neutropenia moderada a severa. Tres semanas después de iniciado el tratamiento con docetaxel, la paciente notó pigmentación marrón en zona distal de las uñas del cuarto y quinto dedo de la mano izquierda y quinto dedo de la mano derecha. No presentó cambios en las uñas de los pies. Dos semanas después de finalizado el último curso con docetaxel, la paciente notó la presencia de onicosis en el tercer, cuarto y quinto dedo de ambas manos. No presentó dolor, inflamación, supuración, ni hemorragia.

La paciente acudió a consulta dermatológica donde se le encontró en aparente buen estado general y afebril. Al examen preferencial, se evidenciaron dos líneas de Beau en todas las uñas de ambas manos, onicosis en el tercer, cuarto y quinto dedo de la mano derecha con compromiso del 10, 50 y 60% del lecho ungueal respectivamente, y onicosis en el tercer, cuarto y quinto dedo de la mano izquierda con compromiso del 10, 60 y 70% del lecho ungueal respectivamente (**Fotografía 1**).

No hubo evidencia de dolor, inflamación, supuración, hemorragia, celulitis, linfangitis, linfadenopatías o neuropatía periférica. La paciente negó parestesias en manos o pies. Negó antecedentes de problemas en uñas



Fotografía 1. Se aprecian líneas de Beau y onicosis en el tercer, cuarto y quinto dedo.

o piel. Se le indicó examen directo KOH y cultivo para hongos. El examen directo resultó negativo; sin embargo, en el cultivo crecieron escasas colonias de *Candida albicans*. La paciente se negó a recibir tratamiento antimicótico. Al cabo de un mes, la paciente evidenció onicosis a nivel de ambos dedos índices y una tercera línea de Beau en las uñas. Actualmente, la paciente ha presentado una evolución favorable con el crecimiento progresivo de todas las uñas y parcial desaparición de la onicosis.

DISCUSIÓN

Los taxanos, docetaxel y paclitaxel, han probado ser efectivos en el tratamiento de una gran variedad de tumores sólidos como el cáncer de mama, ovario, cabeza-cuello, pulmón y vejiga³⁻⁷. El docetaxel es un taxoide semisintético obtenido a partir del tejo europeo *Taxus baccata*. Ambos taxanos son estructuralmente similares, el docetaxel es un análogo del paclitaxel, modificado con un grupo oxidrilo para una mejor solubilidad en agua. Ambos ejercen su acción citotóxica uniéndose reversiblemente a la subunidad β de la tubulina, induciendo su polimerización e inhibiendo la despolimerización del microtúbulo^{8,9}. Para el funcionamiento normal de los microtúbulos se necesita un balance entre la polimerización y la despolimerización, al alterar este balance, los taxanos conducen al bloqueo del ciclo celular¹⁰. El docetaxel detiene el ciclo celular en la fase S, mientras que el paclitaxel en la unión de las fases G2-M¹¹. Ambos taxanos inducen apoptosis e inhiben la angiogénesis. Su metabolismo se lleva a cabo en el sistema hepatobiliar, siendo excretados en las heces como metabolitos hidroxilados o sin presentar alteraciones¹². Su administración es por vía endovenosa y su

farmacocinética muestra un gran volumen de distribución y una rápida eliminación del plasma, con una vida media de 12 y 5 horas respectivamente^{7,13}.

Dentro de los efectos secundarios que han sido bien documentados por el uso de docetaxel podemos encontrar: neutropenia, astenia/fatiga, mialgias, retención de fluidos, neuropatía, reacciones de hipersensibilidad y mucositis. El compromiso a nivel dérmico puede presentarse hasta en un 50% de pacientes, con lesiones que van desde un rash maculopapular, eritema, edema, descamación, piel seca, hiperpigmentación, placas eritematosas y eritema acral, hasta la eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia y cambios esclerodermoides¹⁴⁻²⁵. Estos efectos pueden ser idiosincrásicos o estar relacionados a un aumento del flujo sanguíneo y concentración de la droga en el sudor, lo que llevaría a una toxicidad local del tejido¹⁴.

Las alteraciones ungueales por docetaxel se presentan hasta en un 30% a 40% de pacientes, comparado al 2% reportado con el uso de paclitaxel^{22,26-28}. Hay series que reportan hasta un 20% a 35% de onicosis en pacientes que reciben docetaxel^{26,29}. Son diversas las alteraciones ungueales que han sido descritas en la literatura con el uso de docetaxel (**Cuadro I**). Cuando se presentan estas alteraciones, usualmente la mayoría o todas las uñas se ven comprometidas, como en el caso de nuestra paciente. Muchos de los cambios son asintomáticos y sólo causan problemas cosméticos, mientras que otros pueden estar acompañados de molestias o dolor, afectando negativamente la habilidad de paciente para realizar actividades manuales o incluso deambular.

Cuadro I. Alteraciones ungueales por el uso de docetaxel^{1,14-23,27-38}.

Onicosis		
Onicomadesis		
Supuración	subungueal	
Paroniquia	aguda	
Abscesos	subungueales	
Pigmentación	ungueal	
Hemorragias	/ hematomas	subungueales
Líneas de Beau		
Hiperemia	del lecho	ungueal
Discromía	del lecho	ungueal
Hiperqueratosis	subungueal	
Eritema	periungueal	

Las anomalías ungueales son el resultado de toxicidad en los distintos constituyentes de las uñas, como la matriz ungueal, el lecho ungueal, los tejidos periungueales y los vasos sanguíneos³⁹. Es así que la pigmentación ungueal es el resultado de los efectos tóxicos

hacia la matriz ungueal, que conlleva a la activación de melanocitos. La aparición de hemorragias en astilla y hematomas subungueales podría explicarse por la trombocitopenia y las anomalías vasculares inducidas por los taxanos. Las líneas de Beau son signos de arresto en la proliferación epitelial⁴¹. La presentación clásica afecta a todas las uñas en similares niveles, aproximadamente cuatro a ocho semanas después de un evento sistémico agudo. Su patogénesis involucra una disminución transitoria de la actividad mitótica de la matriz ungueal, cuyo resultado es un adelgazamiento focal de la lámina ungueal. Nuestra paciente presentó igual número de líneas de Beau que ciclos recibidos de docetaxel, lo cual ha sido descrito en diversas series⁴². La noxa aguda al repliegue dorso ungueal produce la paroniquia; mientras que el daño al lecho y lamina ungueal causan el desprendimiento (onicosis).

La fisiopatología exacta de la toxicidad ungueal se desconoce. Diversos estudios han sugerido que la propiedad antiangiogénica de los taxanos estaría involucrada en la toxicidad ungueal, mientras que otros estudios sugieren la existencia de un proceso inflamatorio mediado por mecanismos neurogénicos^{28,40}. Este último refiere que la integridad de los nervios periféricos es necesaria para desarrollar alteraciones ungueales secundarias al uso de docetaxel¹⁷. Dos mecanismos neurotrópicos han sido postulados: los taxoides activarían fibras-C nociceptivas que causan inflamación neurogénica mediante la liberación de neuropéptidos, o podrían potenciar procesos inflamatorios mediante la liberación de prostaglandinas desde terminaciones simpáticas postganglionares¹⁷. En concordancia con lo mencionado, se ha reportado la mejoría en un paciente con el uso de un inhibidor de la ciclo-oxigenasa-2¹⁷.

El riesgo de desarrollar toxicidad ungueal estaría más relacionado al intervalo de las dosis y a la dosis acumulada, mas no, a la dosis administrada^{1,15,42}. Debido al estado de inmunosupresión inducido por la quimioterapia, muchas de estas alteraciones ungueales están propensas a desarrollar infecciones bacterianas secundarias, por lo que puede ser recomendable el uso de antisépticos tópicos. Asimismo, favorecerían la instalación de infecciones por hongos, debiéndose descartar su presencia. Nuestra paciente presentó una evolución favorable a pesar de no haber recibido tratamiento antimicótico, lo cual implica que la presencia de las escasas colonias en el cultivo fue un contaminante. Aquellos pacientes con cuadros de paroniquia bacteriana severa o abscesos subungueales deben ser tratados con antibióticoterapia sistémica, de igual manera, aquellos casos de infección por hongos. Dentro de los diagnósticos diferenciales de onicosis se debe considerar psoriasis, hipertiroidismo, onicomadesis, agentes quimioterapéuticos, trauma y endurecedores de uñas (onicosis por tracción)³⁴.

Muchas de estas alteraciones ungueales suelen ser transitorias y desaparecen progresivamente una vez retirada la droga. No existe un tratamiento específico para la toxicidad ungueal. Actualmente se ha implementado una medida preventiva, la cual consiste en el uso de guantes congelados durante la aplicación de la droga. El principio para este uso se basó en el efecto que se obtiene al producir una vasoconstricción inducida por frío, la cual reduce la cantidad de droga que llega a los componentes ungueales, disminuyendo los riesgos de toxicidad³⁸. Los guantes congelados son fáciles de aplicar, bien tolerados

por los pacientes y no presentan efectos secundarios. Esta medida puede ser capaz de mejorar la calidad de vida para miles de pacientes sometidos a quimioterapia³⁸.

En conclusión, al estar incrementándose el número de indicaciones de los taxanos, es importante que los especialistas y los pacientes estén bien informados de los serios efectos secundarios, ya que las complicaciones dermatológicas pueden resultar en un aumento de la morbilidad, desfiguración cosmética, distress psicológico, mala calidad de vida o incluso el abandono de la quimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARAN R, ROUJEAU JC. New millennium, new nail problems. *Dermatol Ther.* 2002; 15:64-70.
2. PAZDUR R, KUDELKA AP, KAVANAGH JJ, COHEN PR, RABER MN. The taxoids: paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere). *Cancer Treat Rev.* 1993; 19:351-86.
3. CROWN J, O'LEARY M. The taxanes: An update. *Lancet.* 2000; 355:1176-8.
4. CHEVALLIER B, FUMOLEAU P, KERBRAT P, DIERAS V, ROCHE H, KRAKOWSKI I, et al. Docetaxel is a major cytotoxic drug for the treatment of advanced breast cancer: a phase II trial of the Clinical Screening Cooperative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13:314-22.
5. FRANCIS P, SCHNEIDER J, HANN L, BALMACEDA C, BARAKAT R, PHILLIPS M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with platinum refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12:2301-8.
6. FOSSELLA FV, LEE JS, MURPHY WK, LIPPMAN SM, CALAYAG M, PANG A, et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1994; 12:1238-44.
7. VERWEIJ J, CLAVEL M, CHEVALIER B. Paclitaxel and docetaxel: not simply two of a kind. *Ann Oncol.* 1994; 5:495-505.
8. SCHIFF PB, FANT J, HORWITZ SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by Taxol. *Nature.* 1979; 277:665-7.
9. ROWINSKY EK, TOLCHER AW. Antimicrotubule agents. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 431-47.
10. TRUDEAU ME. Docetaxel: A review of its pharmacology and clinical activity. *Can J Oncol.* 1996; 6:443-57.
11. DORR RT. Pharmacology of the taxanes. *Pharmacotherapy.* 1997; 17:96S-104S.
12. SPARREBOOM A, VAN TELLIGEN O, NOOIJEN WJ, BEIJENEN JH. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anticancer Drugs.* 1998; 9:1-17.
13. ROWINSKY EK, DONEHOWER RC. Paclitaxel (Taxol). *N Engl J Med.* 1995; 332:1004-14.
14. CORREIA O, AZEVEDO C, PINTO FERREIRA E, BRAGA CRUZ F, POLONIA J. Nail changes secondary to docetaxel (Taxotere). *Dermatology.* 1999; 198:288-90.
15. MINISINI AM, TOSTI A, SOBRERO AF, MANSUTTI M, PIRACCINI BM, SACCO C, et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation, outcome. *Ann Oncol.* 2003; 14:333-7.
16. VANHOOTEGHEM O, RICHERT B, VINDEVOGHEL A, VANDENBOSSCHE L, VANDEVEIRE A, DE LA BRASSINNE M. Subungual abscess: a new ungueal side-effect related to docetaxel therapy. *Br J Dermatol.* 2000; 143:462-4.
17. WASNER G, HILPERT F, BARON R, PFISTERER J. Clinical picture: Nail changes secondary to docetaxel. *Lancet.* 2001; 357:910.
18. CORTES JE, PAZDUR R. Docetaxel. *J Clin Oncol.* 1995; 13:2643-55.
19. JACOBY CI, PATTEN SF. Nail bed dyschromia secondary to docetaxel therapy. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1167-8.
20. LLOMBAR T-CUSSAC A, PIVOT X, SPIELMANN M. Docetaxel chemotherapy induces transverse superficial loss of nail plate. *Arch Dermatol.* 1997; 133:1466-7.
21. OBERMAIR A, BINDER M, BARRADA M, BANCHER-TODESCA D, ASSERYANIS E, KUBISTA E. Onycholysis in patients treated with docetaxel. *Ann Oncol.* 1998; 9:230-1.
22. PAVITHRAN K, DOVAL DC. Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol.* 2002; 146:709-10.
23. VANHOOTEGHEM O, ANDRE J, VINDEVOGHEL A, VANDENBOSSCHE L, VANDEVEIRE A, SONG M. Docetaxel induced subungual haemorrhage. *Dermatology.* 1997; 194:419-20.
24. CORREIA O, AZEVEDO R, BEGONHA R, VASCONCELOS A, BRAGA-CRUZ F, POLONIA J. Skin adverse reactions to docetaxel (Taxotere). *Australas J Dermatol.* 1997; 38:282-3.
25. BATTAFARANO DF, ZIMMERMAN GC, OLDER SA, KEELING JH, BURRIS HA. Docetaxel (Taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. A report of three cases. *Cancer.* 1995; 76:110-5.
26. TRUDEAU ME. Docetaxel (Taxotere): An overview of first-line monotherapy. *Semin Oncol.* 1995; 22:17-21.
27. MUSSAIN S, ANDERSON DN, SALVATTI ME, ADAMSON B, MCMANUS M, BRAVERMAN AS. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: Report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer.* 2000; 88:2367-71.

28. FLORY SM, SOLIMANDO DA JR, WEBSTER GF, DUNTON CJ, NEUFELD JM, HAFLEY MB. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother.* 1999; 33:584-6.
29. HUININK WWB, PROVE AM, PICCART M, STEWARD W, WANDERS J, FRANKLIN H, et al. A phase II trial with docetaxel (Taxotere) in second line treatment with chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 1994; 5:527-32.
30. EICH D, SCHARFFETTER-KOCHANEK K, EICH HT, TANTCHEVA-POOR I, KRIEG T. Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2002; 25:599-602.
31. NICOLOPOULOS J, HOWARD A. Docetaxel-induced nail dystrophy. *Australas J Dermatol.* 2002; 42:293-6.
32. MOURAD YA, MATTA-MUALLEM M, SHAMSEDDINE A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J.* 2003; 9:15.
33. CHEN GY, CHANG TW, CHEN WC. Exudative hyponychial dermatitis associated with capecitabine and docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: report of three cases. *Br J Dermatol.* 2003; 148:1071-3.
34. TINIO P, BERSHAD S, OREN LEVITT J. Medical Pearl: Docetaxel-induced onycholysis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:350-1.
35. RAFI L, FRIEDRICH M, TILGEN W, REICHRATH J. Severe nail changes due to Docetaxel treatment. *Eur J Dermatol.* 2003; 13:610-1.
36. ZAIAS N. *The Nail in Health and Disease.* New York: SP Medical Books; 1990.
37. PIRACCINI BM, TOSTI A. Drug-induced nail disorders. *Drug Saf.* 1999; 21:137-201.
38. SCOTTE F, TOURANI JM, BANU E, PEYROMAURE M, LEVY E, MARSAN S, et al. Multicenter Study of a Frozen Glove to Prevent Docetaxel-Induced Onycholysis and Cutaneous Toxicity of the Hand. *J Clin Oncol.* 2005; 23(19):4424-9.
39. PIRACCINI BM, IORIZZO M, ANTONUCCI A, TOSTI A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3:57-65.
40. WASNER G, HILPERT F, SCHATTSCHNEIDER J, BINDER A, PFISTERER J, BARON R. Docetaxel-induced nail changes: A neurogenic mechanism: A case report. *J Neurooncol.* 2002; 58:167-74.
41. ABOU MOURAD Y, MATTA-MUALLEM M, SHAMSEDDINE A. Nail toxicity related to taxanes. *Dermatol Online J.* 2003; 9(3):15.
42. NICOLOPOULOS J, GOODMAN GJ, HOWARD A. Diseases of the generative nail apparatus. Part I: Nail matrix. *Australas J Dermatol.* 2002; 43:81-92.