

Eritrodisestesia o síndrome mano pie

Presentación de dos casos y revisión de la literatura

Mario Squeff¹, Micaela Otaí², Carina Boncompain², Carolina Moreno², Sebastian Mercu³, Mario Gorosito⁴ y Ramón A. Fernández Bussy⁵

RESUMEN

La eritrodisestesia, o síndrome mano pie, es una reacción adversa relacionada con algunos agentes quimioterápicos. Se caracteriza por comenzar con un pródromo de disestesia palmo-plantar y, entre 2 a 4 días, la sensación progresa a un dolor quemante con edema y eritema en placas bien delimitadas y simétricas. Los quimioterápicos que se asocian con más frecuencia son la doxorubicina, 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina y docetaxel. Es más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico. Se presentan dos pacientes de sexo femenino. La primera con cáncer de ovario en tratamiento con doxorubicina liposomal que presentó eritrodisestesia luego del quinto ciclo de quimioterapia. La segunda paciente con diagnóstico de cáncer de mama que recibió tratamiento con capecitabina presentando síntomas luego del segundo ciclo de quimioterapia. El interés de la presentación es la consulta a dermatología por un síndrome que constituye un efecto adverso que potencialmente limita el uso de determinados antineoplásicos. Sin embargo, educando al paciente, con intervenciones farmacológicas y ajuste de dosis, es posible aliviar los síntomas continuando una terapéutica efectiva.

Palabras clave: eritrodisestesia, síndrome mano pie, capecitabina, doxorubicina

ABSTRACT

Erythrodysesthesia or hand-foot syndrome. Two-case report and literature review

Erythrodysesthesia, or hand foot syndrome, is a side effect related to some chemotherapeutic agents. It is characterized by a prodrome of palmoplantar dysesthesia followed by burning pain with edema and erythema on well-defined and symmetrical plaques, 2-4 days later. Doxorubicin, 5-fluorouracil, capecitabine, cytarabine and docetaxel are the most frequently associated chemotherapy drugs. Women, elderly or peripheral vascular compromise patients are more frequent and severe affected. Two female patients are reported. The first patient with ovarian cancer in treatment with liposomal doxorubicin developed erythrodysesthesia after the fifth cycle of chemotherapy. Meanwhile the second patient diagnosed with breast cancer in treatment with capecitabine developed it after the second cycle of chemotherapy. The interest of this report is the dermatological consultation about a side effect syndrome which potentially limits the prescription of certain antineoplastic drugs. However, patients can continue specific treatment by indicating dose adjustment and prescribing medicine to relieve the symptoms.

Key words: erythrodysesthesia, hand foot syndrome, capecitabine, doxorubicin

► INTRODUCCIÓN

La **eritrodisestesia o síndrome mano pie** es una reacción cutánea, relativamente frecuente, relacionada con algunos agentes quimioterápicos. Fue descrito por primera vez en

la literatura, en 1974, asociada al tratamiento quimioterápico en pacientes con hipernefoma¹. La misma reacción fue descrita independientemente por Likich y Moore, en 1984, en pacientes con infusión continua de 5-fluorouracilo y otro tratado con doxorubicina¹. Los quimioterápicos

¹ Jefe de Trabajos Prácticos. Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. U.N. de Rosario

² Alumnas de la Carrera de Especialización en Dermatología de la Universidad Nacional de Rosario.

³ Médico del Servicio de Dermatología.

⁴ Médico del Servicio de Anatomopatología

⁵ Profesor Titular y Jefe del Servicio de Dermatología

Servicio Dermatología. Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina

Conflictos de interés: no declarados

Correo electrónico: fbussy@gmail.com

que se asocian con más frecuencia son la doxorubicina, 5-fluorouracilo, capecitabina, citarabina y docetaxel. El síndrome mano pie es dosis dependiente y es más frecuente y severo en mujeres, pacientes de edad avanzada o con compromiso vascular periférico.

► CASOS CLÍNICOS

Caso 1. Paciente de 58 años, sexo femenino, con diagnóstico de carcinoma de ovario de 3 años de evolución. Realiza quimioterapia con doxorubicina liposomal (4 ciclos) sin presentar ninguna complicación durante esta fase. Debido a la falta de respuesta satisfactoria de su patología de base, se decide repetir otro ciclo. Luego de realizar el primero de estos, la paciente presenta lesiones palmo-plantares, por lo que es derivada a nuestro servicio.

Al momento de la consulta presenta lesiones eritemato edematosas dolorosas que compromete fundamentalmente ambas manos (Fig. 1). El compromiso de los pies es muy leve, no teniendo ninguna relevancia clínica. Se constata además xerosis y descamación. Esta afección no interfería con la actividad física normal de la paciente.

Se comienza tratamiento con prednisona 24 mg durante 7 días, hidroxicina 25 mg cada 8 horas durante 10 días y piridoxina 300 mg/día IM durante 7 días, al mismo momento que se realiza la quimioterapia. Además se sugiere la corrección de la dosis de doxorubicina, con una disminución al 75% de la dosis inicial.

Caso 2. Paciente de 30 años, sexo femenino, con antecedente de cáncer de mama ductal infiltrante, a la que se le realizó cuadrantectomía de mama izquierda con vaciamiento axilar, radioterapia y quimioterapia con paclitaxel y bevacizumab. Por intolerancia al tratamiento rota el tratamiento quimioterápico a capecitabina. Luego del

segundo ciclo, la paciente refiere lesiones palmo-plantares, parestesias y dolor, por lo cual es derivada a nuestro servicio.

Al momento de la consulta presenta en palmas y plantas eritema de bordes netos, edema y además, en plantas, descamación (Fig. 2). La paciente refiere parestesias y dolor que interfieren la funcionalidad. Se decide reducir la dosis un 30% (esquema "on/ off" de capecitabina en semanas alternas), con mejoría clínica significativa.

Histopatología: La imagen histopatológica (40X) muestra hallazgos inespecíficos, como acantosis irregular, infiltrado dérmico mononuclear y dilatación de vasos, por lo que se integró el diagnóstico de eritrodisestesia palmo-plantar (Fig. 3).

► COMENTARIO

El **síndrome mano-pie** generalmente es peor durante las primeras seis semanas de tratamiento con terapias dirigidas, tales como axitinib, cabozantinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib y pazopanib. Con los medicamentos quimioterapéuticos aparece luego de dos a tres meses

La eritrodisestesia palmo-plantar es una reacción adversa relacionada con algunos agentes quimioterápicos que se distingue bien de otras reacciones cutáneas producidas por estas medicaciones. No se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se produce este síndrome. Se cree que se debe a una reacción de inflamación local, desencadenada por la acumulación de metabolitos anti-neoplásicos excretados por vía ecrina, o extravasación microcapilar de las palmas y plantas depositados en el estrato córneo, que causan una reacción citotóxica directa, quizá mediada por la ciclooxigenasa (COX-2). Otros factores implicados son las fluctuaciones en la temperatura de las extremidades distales, los puntos de mayor presión, la proliferación celular acelerada, o la hiperhidrosis².



Fig. 1: Caso 1: Eritema en ambas manos, más marcado en mano izquierda.



Fig. 2: Caso 2: Eritema y descamación en palmas de manos.

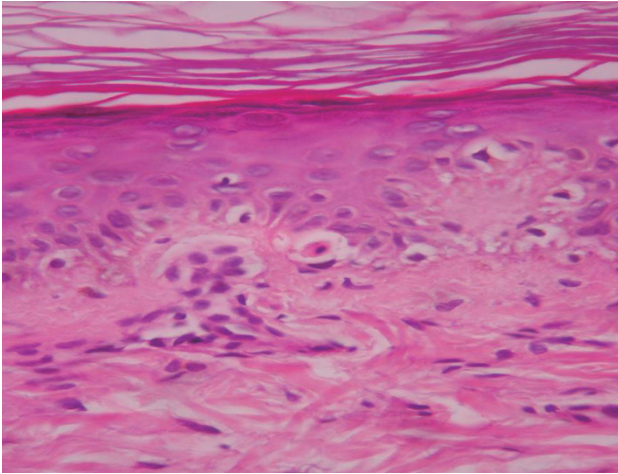


Fig. 3: Coloración de hematoxilina-eosina (40X). Se observa acantosis, con paraqueratosis, vasodilatación superficial y escaso aflujo leucocitario.

Se caracteriza por comenzar con un pródromo de disestesia palmo-plantar, y entre 2 a 4 días, la sensación progresa a un dolor quemante con edema y eritema en placas bien delimitadas y simétricas³. Estas placas eritematosas suelen localizarse en la cara lateral externa de los dedos y las eminencias tenar e hipotenar de las manos, pero pueden progresar hasta afectar a toda la superficie³. En casos más severos se forman ampollas que dejan superficies erosivas, con deterioro importante de la función. Aunque las manos se ven afectadas con mayor frecuencia, los pies pueden comprometerse como única localización. Se ha descrito formas atípicas con una aparición conjunta de un rash morbiliforme en la nuca, el pecho y las extremidades. La incidencia del síndrome mano-pie es difícil de estimar, ya que dependiendo de las series publicadas oscila en un 2-60%, y la mayoría de los casos son de intensidad leve a moderada⁴. La disminución de la dosis o la discontinuación de la droga desencadenante produce la desaparición de los signos y síntomas en pocos días, sin consecuencias a largo plazo, excepto en casos en los cuales se han producido ulceraciones que pueden dejar cicatrices.

Los quimioterápicos que se asocian con más frecuencia son la **doxorubicina**, **5-fluorouracilo**, **capecitabina**, **citarabina** y **docetaxel**; sin embargo, se han publicado casos aislados o series cortas de eritrodisestesia inducida por prácticamente todos los agentes citostáticos y, en ocasiones, resulta difícil valorar la influencia real de un agente determinado debido a la frecuencia de regímenes poli-quimioterápicos⁴.

La doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico, que esté en el grupo de los inhibidores de la polimerasa de ácidos nucleicos¹. En la actualidad la doxorubicina liposomal está siendo ampliamente utilizada en tumores de mama, ovario y sarcomas⁴. La formulación liposomal de la doxorubicina aparece como necesidad de

lograr mejorar la biodisponibilidad y disminuir los efectos indeseables⁵. La doxorubicina pegilada liposomal es una preparación de clorhidrato de doxorubicina encapsulada en liposomas con metoxipolietilenglicol conjugado en la superficie. Este proceso, conocido como polietilenglicolización o pegilación, protege a los liposomas de ser detectados por el sistema fagocítico mononuclear e impide que se unan a las proteínas plasmáticas, lo que prolonga el tiempo de circulación sanguínea⁵. La encapsulación liposomal protege al paciente de la acción vesicante de la droga tradicional, disminuye la incidencia de alopecia, náuseas, vómitos y ocasiona menor efecto cardiotoxico y mielosupresor⁶. Sin embargo, la toxicidad dermatológica, fundamentalmente la eritrodisestesia, es mucho más frecuente y su incidencia alcanza el 40 % de los pacientes⁷.

La capecitabina es un profármaco del 5-fluorouracilo que se administra de forma oral y que presenta una incidencia similar de inducción de eritrodisestesia al 5-fluorouracilo en infusión continua y se observa hasta en el 34% de los pacientes tratados^{8,9}.

La **histología** es poco específica y varía según la intensidad clínica de las lesiones. Los hallazgos más habituales son una dermatitis de interfase con espongiosis y necrosis de los queratinocitos y dilataciones del plexo vascular superficial, acompañadas de un escaso infiltrado inflamatorio¹⁰.

Para valorar la severidad de este síndrome se han propuesto varias clasificaciones. Las más utilizadas son las de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las del National Cancer Institute (NCI).

National Cancer Institute (NCI)

1. Cambios dermatológicos, dermatitis sin dolor (eritema, descamación).
2. Cambios dermatológicos con dolor, no interfieren con la función.
3. Cambios dermatológicos con dolor, interfieren con la función.

Organización Mundial de la Salud (OMS)

		Lesión clínica
GRADO 1	Disestesia/parestesia, en manos y pies	Eritema
	Molestias para sostener objetos, caminar, tumefacción dolorosa o eritema	Grado 1 + edema
GRADO 2	Eritema doloroso, tumefacción de palmas y plantas, eritema periungueal, edema	Grado2 + fisuras
	Descamación, ulceración, ampollas, dolor severo	Grado 3 y se agregan ampollas

En los casos leves a moderados solo se requiere **tratamiento** sintomático, como emolientes, compresas frías y corticoides tópicos de mediana a alta potencia, con o sin oclusión. Estos últimos han resultado beneficiosos en algunos casos, debido a su efecto antiinflamatorio, como lo fueron en los pacientes presentados.

En los casos más severos se describen el uso de vitamina E, inhibidores de la COX 2 y dexametasona sola o en combinación con piridoxina a dosis de 150-200 mg diarios por vía oral.

En los grados 2 y 3, si las medidas de sostén son insuficientes, se puede suspender la droga hasta lograr una mejoría y luego retomarla reduciendo la dosis en un 25 a 50 %. En el grado 4 se puede intentar retomar la medicación pero con una reducción del 50 % de la dosis.

Es importante recordar que la eritrodisestesia o síndrome mano-pie no es, en primera instancia, una indicación para suspender el tratamiento quimioterápico que está recibiendo el paciente.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Griffa, E.; Caredio, S.; Swierzko, D.; Cardoso, C.: Eritrodisestesia por doxorubicina liposomal. **Act Terap Dermatol** 2004; 27: 190-194.
2. Lorusso, D.; Di Stefano, A.; Carone, V.; Fagotti, A.; Pisconti, S.; Scambia, G.: Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). **Ann Oncol** 2007; 18: 1159-1164.
3. Susser, W.; Whitaker-Worth, D.; Grant-Kels, J.: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. **J Am Acad Dermatol** 1999; 40: 367-389.
4. Hueso, L.; Sanmartín, O.; Nagore, E.; Botella-Estrada, R.; Requena, C.; Llombart, B.; Serra-Guillén, C.; Alfaro-Rubio, A.; Guillén, C.: Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. **Actas Dermosifiliogr** 2008; 99: 281-290.
5. Nagore, E.; Insa, A.; Sanmartín, O.: Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome. **Am J Clin Dermatol** 2000; 4: 225-234.
6. Fracasso, P.M.; Rodríguez, L.C.; Herzog, T.J.; Fears, C.L.; Goodner, S.A.; Govindan, R.; Picus, J.; Rader, J.S.; Tan, B.R.; Arquette, M.A.: Phase I dose and sequencing study of pegylated liposomal doxorubicin and docetaxel in patines with advanced malignancies. **Cancer** 2003; 98: 610-617.
7. Palaia, I.; Angioli, R.; Bellati, F.; Basile, S.; Rabitti, C.; Panici, P.B.: Distal phalange necrosis: a severe manifestation of palmar plantar erythrodysesthesia. **Am J Obstet Gynecol** 2006; 195: e1-2.
8. Kara, I.O.; Sahin, B.; Erkisi, M.: Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. **Breast** 2006; 15: 414-424.
9. Blum, J.L.; Jones, S.E.; Buzdar, A.U.; LoRusso, P.M.; Kuter, I.; Vogel, C.; Osterwalder, B.; Burger, H.U.; Brown, C.S.; Griffin, T.: Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel refractory metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 1999; 17: 485-493.
10. Horwitz, L.J.; Dreizen, S.: Acral erythema induced by chemotherapy and graft- versus- host disease in adults with hematogenous malignancies. **Cutis** 1990; 46: 397-404.