

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68iS1.10144>

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por capecitabina

Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus.

Arturo Robles Tenorio,¹ Alberto Tlacuilo Parra,³ Walter Conn Muñiz,² Georgina Sierra Silva,⁴ Víctor Manuel Tarango Martínez⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos tiene una manifestación clínica e histopatológica idéntica a su contraparte idiopática. Los medicamentos asociados con su aparición incluyen: inhibidores de la bomba de protones, diuréticos tiazídicos, antifúngicos y quimioterapéuticos. Entre estos últimos está la capecitabina, que es un profármaco del fluorouracilo capaz de causar efectos adversos dermatológicos, como lupus eritematoso cutáneo subagudo y eritrodisestesia.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 70 años de edad que manifestó múltiples placas policíclicas y eritematosas en zonas fotoexpuestas; áreas de alopecia cicatricial y eritrodisestesia plantar, de cuatro semanas de evolución, tras el inicio del tratamiento con capecitabina contra un carcinoma colorrectal metastásico. El estudio histopatológico mostró atrofia epidérmica, degeneración hidrópica de la membrana basal, intenso infiltrado linfocítico inflamatorio y depósitos de mucina. Los anticuerpos antinucleares fueron positivos y los anticuerpos anti-Ro/SSA mostraron concentraciones elevadas. Tras cuatro semanas de suspender la capecitabina, tuvo mejoría notoria y se inició un nuevo esquema quimioterapéutico con 5-fluorouracilo y bevacizumab, sin mostrar recurrencia, con lo que se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos.

CONCLUSIONES: Los efectos adversos dermatológicos son frecuentes con capecitabina, principalmente la eritrodisestesia. Sin embargo, el lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos es poco reportado. A pesar de que la capecitabina es un profármaco del fluorouracilo, no se observan las mismas reacciones que al administrarse 5-fluorouracilo, posiblemente debido a una farmacodinamia distinta. Reconocer este tipo de efectos adversos puede evitar tratamientos innecesarios y promover un rápido alivio del cuadro clínico tras retirar el fármaco agresor.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso cutáneo; capecitabina; anticuerpos antinucleares; alopecia.

Abstract

BACKGROUND: Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus has a clinical and histopathological presentation identical to its idiopathic counterpart. Drugs associated with its development include proton pump inhibitors, thiazides, antifungals, and chemotherapeutic agents. Among the latter is capecitabine, which is a prodrug of fluorouracil capable of inducing dermatological side effects, such as subacute cutaneous lupus erythematosus and erythrodisesthesia.

CLINICAL CASE: A 70-year-old female patient presented with a 4-week history with multiple polycyclic, erythematous, photo-distributed plaques, areas of scarring alopecia, and plantar erythrodisesthesia, which started after initiating capecitabine chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. Skin histopathology demonstrated epidermal atrophy, liquefactive degeneration of the base membrane, a dense lymphocytic inflammatory infiltrate and mucin deposits. Laboratory examinations showed positive antinuclear antibodies and increased anti-Ro/SSA levels. Four weeks after suspending capecitabine

¹ Dermatólogo egresado.

² Estudiante de medicina.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Internista reumatólogo. División de Investigación, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Dermatóloga.

⁵ Dermatólogo micólogo.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Secretaría de Salud Jalisco, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: julio 2024

Aceptado: septiembre 2024

Correspondencia

Arturo Robles Tenorio
arturo.rt@tec.mx

Este artículo debe citarse como:

Robles-Tenorio A, Tlacuilo-Parra A, Conn-Muñiz W, Sierra-Silva G, Tarango-Martínez VM. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por capecitabina. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (Supl. 1): S135-S141.

chemotherapy, the patient presented clearance of all active lesions. Chemotherapy was reestablished with intravenous 5-FU and bevacizumab without showing signs of recurrence. Based on these observations, the diagnosis of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus was confirmed.

CONCLUSIONS: Although dermatological side effects such as erythrodysesthesia is common with capecitabine, drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus is a rare occurrence. Despite capecitabine being a fluorouracil prodrug, the same reactions are not seen with 5-fluorouracil, possibly due to different pharmacodynamics. Recognizing these side effects may avoid unnecessary treatments and provide a prompt recovery upon removal of the culprit drug.

KEYWORDS: Lupus erythematosus cutaneous; Capecitabine; Antibodies, antinuclear; Alopecia.

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos se documentó por primera vez en 1985.¹ Existen más de 30 fármacos, incluidos algunos agentes quimioterapéuticos, que pueden precipitar esta reacción. La capecitabina es una fluoropirimidina oral prescrita actualmente como tratamiento de diversos cánceres, como el de mama, gástrico y colorrectal.² Sus reacciones adversas cutáneas más frecuentes incluyen: la eritrodisestesia palmo-plantar, el vitíligo, los cambios en las uñas, el granuloma piógeno, la alopecia y la xerosis.^{3,4} El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por capecitabina es una reacción dermatológica extraordinaria que sólo se ha descrito en diez casos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 70 años que acudió a consulta por padecer una erupción cutánea ligeramente pruriginosa y pérdida súbita del pelo de 4 semanas de evolución, que comenzó posterior a recibir tratamiento quimioterapéutico

con capecitabina contra un carcinoma colorrectal metastásico.

A la exploración se observaron múltiples placas policíclicas y eritematosas en áreas fotoexpuestas, zonas de alopecia cicatricial en el cuero cabelludo (**Figura 1**) y eritrodisestesia plantar. Con el diagnóstico presuntivo de lupus eritematoso inducido por fármacos, se tomó biopsia de una lesión del cuello, cuyo resultado histopatológico demostró atrofia epidérmica, degeneración hidrópica de la membrana basal, un denso infiltrado linfocítico inflamatorio y depósitos de mucina. **Figura 2**

Los exámenes de laboratorio mostraron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos con patrón moteado (dilución 1:1280) y con patrón citoplasmático (dilución 1:1280), así como concentraciones aumentadas de anticuerpos nucleares extraíbles anti-Ro/SSA (16 U). No se reportaron otras anomalías.

Se inició tratamiento tópico con dipropionato de betametasona al 0.05%, medidas de protección

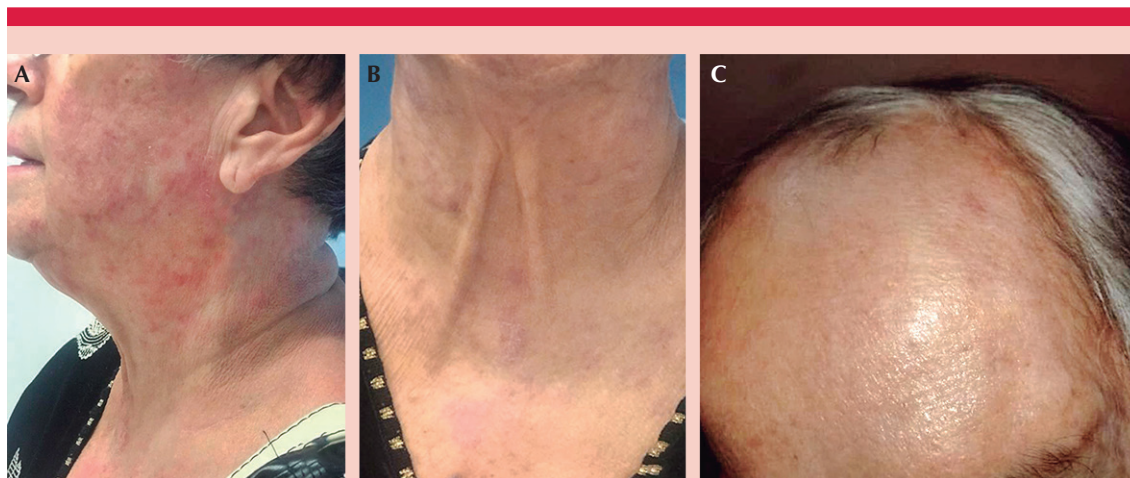


Figura 1. A y B. Placas eritematosas en la cara y el cuello. C. En el cuero cabelludo es notoria la alopecia de aspecto cicatricial.

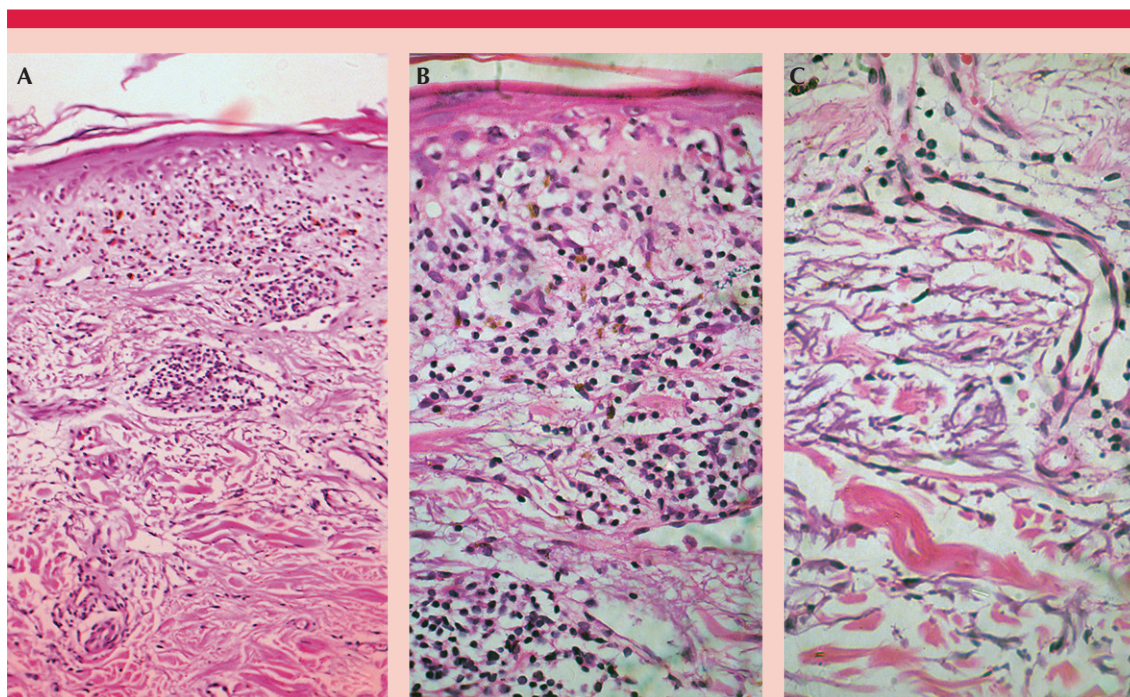


Figura 2. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina. A. Atrofia epidérmica y degeneración licuefactiva (10X). B. Infiltrado linfocítico inflamatorio que se extiende a la dermis media (40X). C. Depósitos de mucina encontrados en la dermis inferior (40X).

solar y suspensión de la capecitabina. Cuatro semanas después la paciente mostró desaparición de todas las lesiones activas y recrecimiento del pelo en algunas zonas. La quimioterapia se restableció con 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso y con bevacizumab. Con base en estas observaciones, se confirmó el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos asociado con capecitabina. En la visita de seguimiento a 12 meses la paciente no mostró recurrencia.

DISCUSIÓN

El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos es la forma más frecuente de las reacciones lúpicas inducidas por fármacos, que también incluyen el lupus eritematoso sistémico y el lupus discoide. Las mujeres mayores de 60 años son las más afectadas. Aunque se carece de criterios diagnósticos, el lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos puede sospecharse por la aparición de lesiones cutáneas anulares, papuloescamosas y fotodistribuidas tras la administración de un fármaco determinado, que desaparecen a las pocas semanas de retirado el fármaco,⁵ como sucedió en el caso comunicado.

Las características histopatológicas incluyen infiltrados de interfase y perivasculares, degeneración de la membrana basal y depósito de inmunocomplejos en la unión dermoepidérmica. En una revisión sistemática de 117 casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos, se observó que, en el momento del diagnóstico, los ANA, anti-Ro, anti-La y anti-histonas fueron positivos en el 81, 48, 42 y 33%, respectivamente.¹ La misma fuente describe que los agentes quimioterapéuticos fueron la tercera clase de fármacos implicados con más frecuencia en el 8.5% de los casos.

La mayor parte de los mecanismos fisiopatológicos se derivan de estudios de otros fármacos,

como procainamida e hidralazina. Entre ellos se incluyen: la predisposición de ciertos antígenos leucocitarios humanos, alteración en los patrones de acetilación, inhibición farmacológica del sistema del complemento, subproductos de la biotransformación farmacológica, desregulación epigenética y generación de trampas extracelulares de neutrófilos.⁶ A pesar de la falta de pruebas mecánicas, se ha informado que el 5-FU es un fármaco fotosensibilizante e inductor de lupus cutáneo, como lo afirman estudios básicos y clínicos.^{7,8,9}

La capecitabina es un profármaco oral de la familia de las fluoropirimidinas que se prescribe actualmente para el tratamiento del cáncer de mama, estómago y colorrectal.^{2,10} El profármaco se absorbe en el intestino y se metaboliza en el hígado, plasma y tejido tumoral en 5-FU. Algunas ventajas de la capecitabina oral sobre el 5-FU intravenoso incluyen su actividad intratumoral y menor toxicidad. La eritrodisestesia es una reacción adversa cutánea común de la capecitabina,² pero el lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos se describe con poca frecuencia.

En la actualidad, se han publicado 11 casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos asociado con capecitabina, incluido el caso comunicado (**Cuadro 1**).^{3,4,11-18} Todos los pacientes han sido mujeres, con edad media de 65.8 años. La neoplasia maligna asociada con más frecuencia es el cáncer colorrectal (54.6%), seguido del de mama (27.2%) y el gástrico (18.2%). Se documentaron antecedentes personales y familiares de enfermedades autoinmunitarias en el 27.2% de los casos. Las lesiones del lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos aparecieron entre 7 días y 4 meses después del inicio de la quimioterapia con capecitabina. La eritrodisestesia acompañante se reportó en casi la mitad de los pacientes. Sólo encontramos otro caso de alopecia cicatricial además del nuestro y

Cuadro 1. Casos reportados de lupus eritematoso cutáneo subagudo secundarios a capecitabina^{3,4,11-18}

Edad (años)	Cáncer asociado	Antecedente de enfermedad autoinmunitaria	Dosis de capecitabina	Inicio de lupus eritematoso cutáneo subagudo (días)	Otras manifestaciones	Autoanticuerpos	Tratamiento	Nuevo agente quimioterapéutico
77	Estómago	Ninguna	950 mg/m ² 2 veces/día	7	No	Anti-Ro	Esteroides tópicos y protección solar	Ninguno
49	Mama	Ninguna	ND	2	Eritrodisestesia	Antinucleares Anti-histonas Anti-Ro	Esteroides tópicos y protección solar	Doxorrubicina y bevacizumab
66	Colorrectal	Poliartritis crónica seronegativa y hermana con lupus eritematoso sistémico	ND	30	Eritrodisestesia	Anti-Ro	ND	Ninguno
78	Mama	Ninguna	ND	10	No	Antinucleares Anti-Ro	ND	Ninguno
72*	Estómago metastásico	Ninguna	ND	30	No	Antinucleares Anti-Ro Anti-La	Esteroides orales, tópicos e intravenosos	Ninguno
74	Colorrectal	Ninguna	1250 mg/m ² 2 veces/día	14	Eritrodisestesia	Antinucleares Anti-Ro Anti-La	Hidroxicloroquina, esteroide tópico y retinoide	Ninguno
50	Colon	Lupus eritematoso sistémico	ND	120	No	Antinucleares Anti-Ro	Hidroxicloroquina y esteroides sistémicos	Ninguno
67*	Colon metastásico	Ninguna	ND	42	No	Antinucleares	Esteroides sistémicos	5-fluorouracilo
53	Mama	Ninguna	2000 mg/m ² al día	42	Eritrodisestesia	Anti-Ro	Esteroides tópicos y protección solar	Ninguno
68	Colon	Lupus eritematoso sistémico	ND	56	Alopecia cicatricial	Antinucleares Anti-ADNdc Anti-Ro, Anti-Sm Anti-histonas	Esteroides tópicos y protección solar	Ninguno
70**	Colorrectal metastásico	Ninguna	1500 mg/m ² 2 veces/día	28	Eritrodisestesia y alopecia cicatricial	Antinucleares Anti-Ro	Esteroides tópicos y protección solar	5-fluorouracilo y bevacizumab

* Retratamiento. ** Caso actual. ND: no disponible.

correspondió a un paciente con antecedentes personales de lupus eritematoso sistémico. El perfil de autoanticuerpos fue variado, pero la mayoría de los casos mostraron ANA y anti-Ro positivos, con resultados negativos para anti-histonas, anti-dsDNA y anti-La. En dos casos se realizó una reexposición al fármaco, lo que confirmó la inducción del lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por capecitabina. En todos los casos se observó una recuperación completa tras la interrupción del fármaco. De forma similar a nuestro caso, otro informe no mostró recurrencia tras suspender la capecitabina y reiniciar la quimioterapia con 5-FU.¹¹ Estos dos casos sugieren que la capecitabina y el 5-FU pueden desencadenar el lupus eritematoso cutáneo subagudo a través de mecanismos diferentes, que están posiblemente relacionados con su perfil farmacodinámico.

El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos es un efecto adverso poco frecuente de la capecitabina. Debido a que las manifestaciones clínicas y la histopatología son indistinguibles del lupus eritematoso típico, para el diagnóstico es decisivo tener un antecedente reciente de tratamiento quimioterapéutico con capecitabina. La eritrodisestesia concomitante también puede sugerir esta sospecha diagnóstica. Aunque la información es escasa, los ANA y los anticuerpos anti-Ro suelen ser positivos. El alivio de las lesiones activas tras suspender el fármaco causante confirma el diagnóstico.

CONCLUSIONES

Este caso destaca la importancia de reconocer una afección infrecuente para lograr el alivio oportuno del cuadro. Las futuras oportunidades de investigación deberán incluir el estudio de los mecanismos patogénicos y el perfil genético de los factores de riesgo, lo que facilitará el camino hacia una medicina personalizada para reducir la incidencia de efectos adversos en sujetos susceptibles.

REFERENCIAS

1. Lowe GC, Henderson CL, Grau RH, Sontheimer RD, et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011; 164: 465-472. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10110.x
2. Walko CM, Lindley C. Capecitabine: a review. *Clin Ther* 2005; 27: 23-44. doi:10.1016/j.clinthera.2005.01.005
3. Weger W, Kränke B, Gerger A, Aberer E, et al. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: S4-S6. doi:10.1016/j.jaad.2007.06.040
4. Rosen A, Darwin E, Choi JN. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient with systemic lupus erythematosus. *Skin J Cutan Med* 2018; 2: 59-63. doi:10.25251/skin.2.1.9
5. Borucki R, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs-novel insights. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13: 35-42. doi:10.1080/17512433.2020.1698290
6. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30: 490-497. doi:10.1097/BOR.0000000000000522
7. Adachi A, Nagai H, Horikawa T. Anti-SSA/Ro antibody as a risk factor for fluorouracil-induced drug eruptions showing acral erythema and discoid-lupus-erythematosus-like lesions. *Dermatology* 2007; 214: 85-88. doi:10.1159/000096919
8. Yoshimasu T, Nishide T, Seo N, Furukawa F, et al. Susceptibility of T cell receptor- α chain knock-out mice to ultraviolet B light and fluorouracil: a novel model for drug-induced cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 245-254. doi:10.1111/j.1365-2249.2004.02458.x
9. Sontheimer RD, Henderson CL, Grau RH. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 65-70. doi:10.1007/s00403-008-0890-x
10. Luzietti E, Pellino G, Nikolaou S, Kontovounisios C, et al. Comparison of guidelines for the management of rectal cancer. *BJS Open* 2018; 2: 433-451. doi:10.1002/bjs5.88
11. Kim WI, Kim JM, Kim GW, Ko HC, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine: 5-FU was innocent. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: e163-e164. doi:10.1111/jdv.13468
12. Fernandes NF, Rosenbach M, Elenitsas R, Kist JM. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with capecitabine monotherapy. *Arch Dermatol* 2009; 145: 340-341. doi:10.1001/archdermatol.2008.619
13. Floristan U, Feltes RA, Sendagorta E, Casado-Jiménez M, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: e328-e329. doi:10.1111/j.1365-2230.2009.03280.x
14. Kindem S, Llombart B, Requena C, San Martín O, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus after treat-

- ment with capecitabine. J Dermatol 2013; 40: 75-76. doi:10.1111/j.1346-8138.2012.01646.x
15. Ko JH, Hsieh CI, Chou CY, Wang KH. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: Report of a case with positive rechallenge test. J Dermatol 2013; 40: 939-940. doi:10.1111/1346-8138.12281
 16. Li Z, Jiang N, Xu Y. The concurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus and hand-foot syndrome in a patient undergoing capecitabine chemotherapy. Australas J Dermatol 2016; 57: e14-e16. doi:10.1111/ajd.12224
 17. Fongue J, Meunier B, Lardet D, Chiche L, et al. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus: a case report. Ann Dermatol Venerol 2014; 141: 593-597. doi:10.1016/j.annder.2014.06.011
 18. Rocha A, Almeida Jr HL, Zerwes G, Oliveira Filho UL. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. An Bras Dermatol 2019; 94: 618-619. doi:10.1016/j.abd.2019.09.004

