

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v70i4.11332>

Lupus eritematoso discoide inducido por capecitabina

Capecitabine-induced discoid lupus erythematosus.

María Teresa de Jesús Vega González,¹ Diana Guadalupe Arzola Alanís,⁴ Edwin Daniel Maldonado Domínguez,⁵ María Fernanda Cruz Quiñones,² Nadxielli Guadalupe Cruz López,² Dorian Yarih García Ortega³

Resumen

ANTECEDENTES: El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ADN y ARN. La capecitabina, un profármaco del 5-FU oral aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer, causa distintos efectos adversos: náusea, diarrea, vómitos y toxicidad cutánea, conocida como eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie. El lupus eritematoso inducido por fármacos es un trastorno autoinmunitario que ocurre con la exposición crónica a fármacos; se clasifica en tres formas principales: sistémico, lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos y cutáneo crónico o lupus discoide; este último se asocia con compuestos de fluorouracilo.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 71 años con antecedente de cáncer de mama bilateral metacrónico, tratada con capecitabina a dosis de 1 g vía oral durante 21 días; siete días después manifestó una dermatosis localizada en las mejillas y el dorso de la nariz de forma bilateral con tendencia a la simetría. La dermatosis estaba constituida por eritema y escamas finas blanquecinas que confluían en placas de aspecto infiltrado, de evolución crónica y asintomática. En el reporte histopatológico se describió una dermatitis de interfase vacuolar perivascular y perianexial, infiltrado linfocitario, cuerpos de Civatte, mitosis atípicas y cambios nucleares atípicos, compatibles con lupus cutáneo tipo discoide.

CONCLUSIONES: La capecitabina es un agente quimioterapéutico; su capacidad de causar lupus eritematoso discoide es poco común, pero debe tomarse en cuenta en pacientes con lesiones compatibles para tener una estrecha vigilancia y practicar estudios adicionales para comprender mejor la patogénesis de esta reacción.

PALABRAS CLAVE: Lupus eritematoso discoide; capecitabina; cáncer de mama.

Abstract

BACKGROUND: 5-fluorouracil (5-FU) is an antimetabolite that inhibits DNA and RNA synthesis. Capecitabine, an oral 5-FU prodrug approved for the treatment of cancer patients, causes different adverse effects such as nausea, diarrhea, vomiting, as well as skin toxicity, well known as palmoplantar erythrodysesthesia or hand-foot syndrome. Drug-induced lupus erythematosus is an autoimmune disorder, which occurs with chronic exposure to drugs classified into three main forms: systemic, drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus, and chronic cutaneous or discoid lupus; the latter associated with fluorouracil compounds.

CLINICAL CASE: A 71-year-old female patient with a history of metachronous bilateral breast cancer. Treated with capecitabine 1 g orally for 21 days. Seven days later, she developed a dermatosis located bilaterally on the cheeks and nasal dorsum with a tendency towards symmetry, consisting of erythema and thin whitish scales that converged into plaques with an infiltrated appearance, with a chronic and asymptomatic evolution.

¹ Dermatóloga adscrita de la Clínica de reacciones adversas a quimioterapia y radioterapia, Dermatología.

² Médico pasante de servicio social.

³ Cirujano oncólogo, adscrito al área de Piel y Partes Blandas.

Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

⁴ Residente de tercer año de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

⁵ Residente de tercer año de Dermatología, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México.

ORCID

<https://orcid.org/0009-0000-6045-8097>

<https://orcid.org/0009-0007-4290-2503>

<https://orcid.org/0000-0002-1916-342X>

<https://orcid.org/0009-0006-4115-4139>

<https://orcid.org/0000-0002-1302-2896>

Recibido: diciembre 2024

Aceptado: febrero 2025

Correspondencia

María Fernanda Cruz Quiñones
mafercrg@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Vega-González MTJ, Arzola-Alanís DG, Maldonado-Domínguez ED, Cruz-Quiñones MF, Cruz-López NG, García-Ortega DY. Lupus eritematoso discoide inducido por capecitabina. *Dermatol Rev Mex* 2026; 70 (4): 566-572.

The histopathological report described perivascular and peri adnexal vacuolar interface dermatitis, lymphocytic infiltrate, Civatte bodies, atypical mitoses and atypical nuclear changes, compatible with discoid-type cutaneous lupus.

CONCLUSIONS: Capecitabine is a chemotherapeutic agent, its ability to cause discoid lupus erythematosus is rare but it should be considered in patients who develop compatible lesions to have close monitoring and to perform additional studies to better understand the pathogenesis of this reaction.

KEYWORDS: Discoid lupus erythematosus; Capecitabine, Breast cancer.

ANTECEDENTES

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un miembro del grupo de los antimetabolitos que se administra por vía intravenosa. Como análogo de la pirimidina, se incorpora al ADN y al ARN, bloqueando así su síntesis. La capecitabina, un profármaco del 5-FU, se administra por vía oral y exhibe el mismo mecanismo celular que el 5-FU.¹ Este fármaco está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon como terapia coadyuvante, cáncer colorrectal metastásico, cáncer gástrico metastásico y cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.² Sus principales efectos adversos reportados son náusea (82%), diarrea (62%), vómito (54%) y fatiga (54%). La toxicidad cutánea de la capecitabina es bien conocida; el tipo más frecuente es la eritrodisestesia palmoplantar, también conocida como síndrome mano-pie, que se observa, incluso, en el 53% de los casos.³

El lupus eritematoso inducido por fármaco es un trastorno autoinmunitario similar al lupus que, generalmente, ocurre con la exposición crónica a ciertos fármacos (meses a años) y se alivia después de suspender el medicamento causal. Hasta

la fecha, más de 100 fármacos se han implicado en el lupus eritematoso inducido por fármacos. De manera similar al lupus idiopático, el lupus eritematoso inducido por fármacos puede clasificarse en tres formas principales: sistémico, lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos y lupus eritematoso inducido por fármacos cutáneo crónico o lupus discoide;⁴ este último, a menudo, se asocia con compuestos de fluorouracilo.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 71 años, originaria y residente de la Ciudad de México, casada y ama de casa, con antecedentes de cáncer de mama bilateral metacrónico. En 2011 se le diagnosticó cáncer de mama izquierda T2N2aM0, estadio clínico IIIA, y recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, seguida de mastectomía radical modificada y radioterapia coadyuvante, que finalizó en septiembre de 2011. Posteriormente, completó tratamiento con trastuzumab en febrero de 2012. En 2013 se le diagnosticó cáncer de mama derecha T1N0M0, estadio clínico IA; recibió tratamiento con cirugía conservadora, radioterapia intraoperatoria en febrero de 2013

y tamoxifeno coadyuvante, iniciado en junio de ese mismo año.

En agosto de 2018 manifestó recurrencia axilar derecha, se confirmó metástasis de carcinoma lobulillar pleomorfo poco diferenciado, por lo que se practicó disección ganglionar y se inició tratamiento sistémico con paclitaxel y talidomida. Debido a descontrol tensional, se ajustó el tratamiento a capecitabina 1 g vía oral durante 21 días. Siete días después del inicio de capecitabina, la paciente manifestó una dermatosis localizada a la cabeza de la que afectaba la cara en las mejillas y el dorso de la nariz de forma bilateral y con tendencia a la simetría. **Figura 1**



Figura 1. Dermatitis localizada a la cabeza que afecta las mejillas y el dorso de la nariz de manera bilateral con tendencia a la simetría.

La dermatosis estaba constituida por eritema y escamas finas blanquecinas que confluían en placas de aspecto infiltrado, de evolución crónica y asintomática. **Figura 2**

Se tomó una biopsia incisional, cuyo reporte histopatológico describió dermatitis de interfase vacuolar, con infiltrado linfocitario perivascular y perianexial que destruía la membrana basal de forma multifocal, junto con cambios epidérmicos que incluían cuerpos de Civatte, mitosis atípicas en las capas basal y parabasal, y cambios nucleares atípicos, compatibles con lupus cutáneo tipo discoide. **Figura 3 y 4**

Los estudios de laboratorio destacaron que los anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-RO, anti-ENA y antihistonas resultaron negativos. Con estos hallazgos clínicos e histopatológicos se estableció el diagnóstico de lupus cutáneo discoide inducido por capecitabina. La paciente fue enviada al servicio de oncología médica para ajuste de tratamiento y se solicitaron estudios de laboratorio adicionales. Se inició tratamiento con esteroide tópico de alta potencia en las lesiones durante un mes, con buena respuesta.

DISCUSIÓN

La capecitabina es un fármaco importante en el tratamiento de cáncer gastrointestinal y de mama debido a su mejor perfil de toxicidad y por su menor incidencia de efectos adversos graves comparado con el 5-FU. Entre los efectos adversos cutáneos, el más común es el síndrome mano-pie.⁶ Sin embargo, también se ha descrito otro tipo de reacciones mucocutáneas: aderomatoglia,⁷ reacción liquenoide fotosensible,⁸ activación de queratosis actínicas,⁹ estomatitis e hiperpigmentación cutánea y ungüeal.¹⁰

Si bien no es una de sus manifestaciones más frecuentes, la capecitabina se ha asociado con diferentes formas de lupus eritematoso inducido por fármacos. Existen reportes de lupus erite-



Figura 2. Dermatitis constituida por eritema, escamas finas blanquecinas que confluyen en placa de aspecto infiltrado.

matoso sistémico inducido por capecitabina, manifestado, principalmente, como exantema macular fotosensible, artralgias, mialgias y trombocitopenia.^{6,11}

El lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos es el subtipo más común de lupus eritematoso inducido por fármacos y se ha asociado con más de 100 medicamentos. Se manifiesta semanas o meses después del inicio del medicamento responsable. La erupción se caracteriza por placas papuloescamosas o anulares no cicatriciales en áreas expuestas al sol y positividad al anticuerpo anti-Ro.¹² Los principales fármacos asociados son agentes fotosensibilizantes: hidroclorotiazida, bloqueadores de canales de calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; sin embargo, la

capecitabina también se ha documentado como agente causal en reportes de casos.¹³⁻¹⁶ El tratamiento con esteroides tópicos y medidas de fotoprotección, además de la suspensión del fármaco, suele aliviar la reacción adversa en algunas semanas.¹⁷

El lupus eritematoso inducido por fármacos cutáneo crónico es el segundo subtipo más frecuente que afecta a pacientes que reciben la administración sistémica de 5-FU y sus análogos. Suele tener un inicio lento (meses a años).¹² En términos clínicos, se distingue por lesiones eritematoescamosas, localizadas en zonas fotoexpuestas, que tienden a curarse dejando una cicatriz atrófica.¹⁸ Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos, incluso, en el 71% de los pacientes con lupus eritematoso inducido por

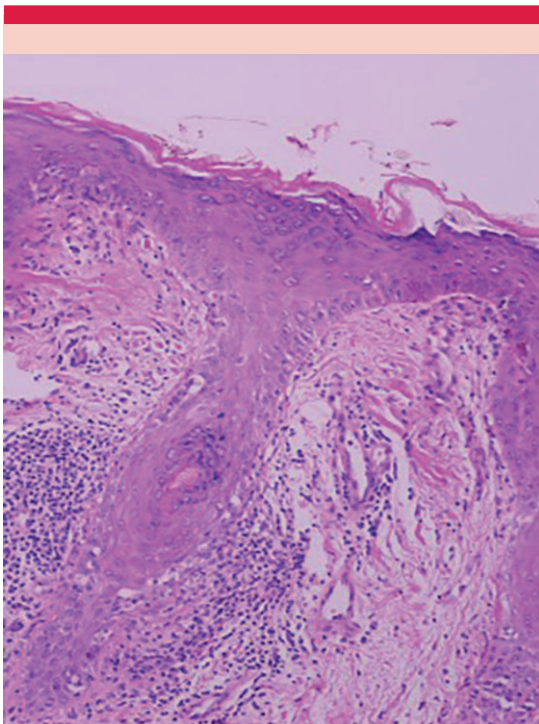


Figura 3. Dermatitis de interfase perivascular y perianexial, infiltrado linfocitario y cuerpos de Civatte (hematoxilina-eosina, x400).

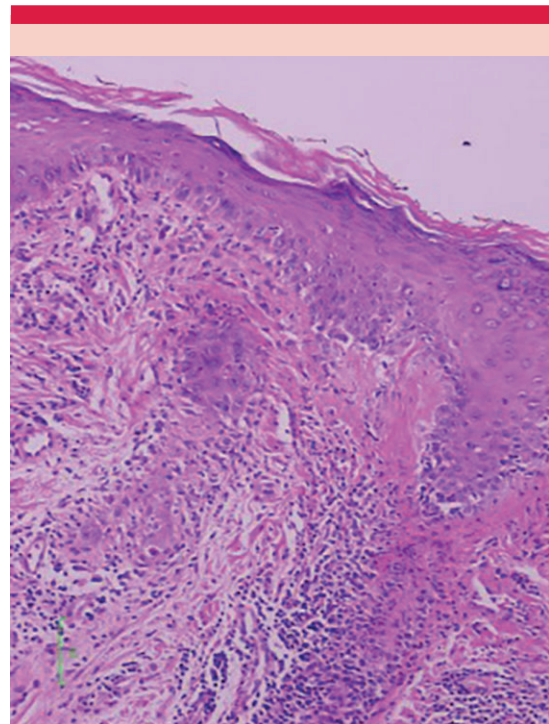


Figura 4. Degeneración hidrópica de la membrana basal, mitosis atípicas en las capas basal y para-basal, cambios nucleares atípicos (hematoxilina-eosina, x400).

fármacos crónico inducido por 5-FU o sus metabolitos, aunque los anticuerpos anti-Ro suelen ser negativos.¹⁹

Hasta el día de hoy existe en la bibliografía el reporte de otros tres casos de lupus eritematoso inducido por fármacos cutáneo crónico (discoide) inducido por capecitabina (**Cuadro 1**). La localización principal de las lesiones en estos casos fue en la región malar, similar a la topografía de las lesiones en la paciente del caso. El principal hallazgo histológico reportado es el de una dermatitis de interfase con infiltrado linfocítico perivascular y perianexial, similar a lo

reportado en la biopsia incisional de la paciente del caso, por lo que se llegó a la conclusión de que se trata de un lupus discoide inducido por capecitabina, una forma rara de manifestación de lupus eritematoso inducido por fármacos.

La patogenia del lupus eritematoso inducido por fármacos es, probablemente, una interacción entre predisposición genética, biotransformación farmacológica y desregulación epigenética. En cuanto al lupus eritematoso sistémico inducido por capecitabina, se postula que éste daña la capa basal de la epidermis, lo que puede predisponer a estas células a los efectos de la luz UVB.¹²

Cuadro 1. Casos de lupus eritematoso inducido por fármacos cutáneo crónico (discoide) inducido por capecitabina

Autores	Paciente	Clínica	Histología	Laboratorios	Tiempo de latencia	Evolución
Moreiras Arias y col. (2021) ¹⁸	Hombre de 62 años con cáncer de esófago	Placas redondeadas eritematovioláceas, de 3 cm, con descamación focal, en las mejillas. En el escote 2 placas eritematovioláceas de mayor tamaño	Infiltrado inflamatorio en la epidermis y folículos pilosebáceos, compuesto por linfocitos e histiocitos. Atrofia epidérmica, paraqueratosis y engrosamiento de la membrana basal. Depósitos de mucina en la dermis reticular	ANAs positivos 1/1.280	Dos meses	Suspensión de capecitabina y alivio tres meses después, con hiperpigmentación
Heo JH y col. (2020) ²⁰	Mujer de 79 años con cáncer de mama	Placas induradas eritematosas oscuras con escamas en la región malar y erupciones discoides en la frente y el surco nasolabial	Adelgazamiento y aplanamiento epidérmico con taponamiento folicular y degeneración vacuolar basal. Infiltrados linfohistiocíticos alrededor del folículo piloso y la unión dermoepidérmica. Depósito de mucina intersticial con elastosis solar	Anticuerpos anti-RO positivos (> 21 U/mL) y ANAs negativos	Cinco meses	Suspensión de capecitabina y mejoría en un mes
Merlin y col. (2008) ⁵	Mujer de 58 años con cáncer rectal	Erupción eritematosa en la región malar	Atrofia de epidermis, licuefacción de la capa basal e infiltrado linfocítico perivascular y perifollicular dérmico	ANAs positivos 1/160	Dos meses	Suspensión de capecitabina y alivio en cuatro semanas

ANAs: anticuerpos antinucleares.

CONCLUSIONES

La capecitabina es un agente quimioterapéutico ampliamente utilizado en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, pero su capacidad de inducir lupus eritematoso discoide debe tomarse en cuenta en pacientes que manifiestan lesiones compatibles con lupus durante el tratamiento. Este caso clínico resalta la necesidad de una estrecha vigilancia en pacientes que reciben tratamiento con capecitabina y de llevar a cabo estudios adicionales para comprender mejor la patogénesis de esta reacción.

REFERENCIAS

1. Alzahrani Shiekhah M, Doghaither Huda A, et al. 5-fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). *Oncology Rep* 2023; 50 (4) 175. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8612>
2. Le Saux O, Bourmaud A, Rioufol C, Colocan O. Over-adherence to capecitabine: a potential safety issue in breast and colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018; 82 (2): 319-327. doi: 10.1007/s00280-018-3612-
3. Visacri MB, Duarte NC, Morial P. Adverse reactions and adherence to capecitabine: A prospective study in patients with gastrointestinal cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28 (2): 326-336. <https://doi.org/10.1177/1078155221989420>
4. He Ye, Sawalha Amr H. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30 (5): 490-497. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000522>
5. Merlin F, Prochilo T, Kildani B, et al. Discoid lupus erythematosus (DLE)-like lesions induced by capecitabine. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23 (7): 715-716 <https://doi.org/10.1007/s00384-008-0462-8>
6. Wiesenthal A, Matherne R, Gibson B. Capecitabine-induced systemic lupus erythematosus and palmoplantar erythrodysesthesia. *J Drugs Dermatol* 2012; 11 (6): 769-771.
7. Deneken-Hernandez Z, Cherem-Kibrit M, Gutiérrez Andrade, et al. Capecitabine induced fingerprint loss: Case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2022; 28 (2): 495-499. <https://doi.org/10.1177/10781552211045009>
8. Shah Rena A, Bennett Daniel D, Burkhard Mark E. Photosensitive lichenoid skin reaction to capecitabine. *BMC Cancer* 2017; 17 (1): 866. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3882-4>
9. Marley S, Strepenaskie S, Barbosa NS. Capecitabine-induced activation of actinic keratosis: A common but underrecognized adverse event. *Current Problems Cancer Case Rep* 2021; 3: 10050. <https://doi.org/10.1016/j.cpcrr.2020.100050>
10. Basith A KBNS. Capecitabine-induced muco-cutaneous manifestations - A descriptive cross-sectional study from a tertiary care center. *Indian Dermatol Online J* 2024; 15 (3): 523-525. https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_375_23
11. Ozaslan Ersin, Eroglu Eray, Gok Kevser, Senel Snore, Baldane Suleyman, Akyol Lutfi, Ozkan Metin: Drug induced lupus erythematosus due to capecitabine and bevacizumab treatment presenting with prolonged thrombocytopenia. *Rom J Intern Med* 2015; 53 (3): 282-5. <https://doi.org/10.1515/rjim-2015-0037>
12. Shakhbazova A, Marsch A. Systemic 5-fluorouracil induced lupus erythematosus: a review of the literature. *Dermatol Online J* 2019; 25 (11): 13030.
13. Kim WI, Kim JM, Kim GW, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine: 5-FU was innocent. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (11): 163-164. <https://doi.org/10.1111/jdv.13468>
14. Rocha A, De Almeida HL, Zerws G, Filho U, et al. Capecitabine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *An Bras Dermatol* 2019; 94 (5): 618-619. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.004>
15. Montero-Menárguez J, Gutiérrez-Collar C, Puerta-Peña M, et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by capecitabine: Confocal microscopy and dermoscopy findings. *Dermatol Ther* 2022; 35 (9): 15705. <https://doi.org/10.1111/dth.15705>
16. Li Zhiming, Nanyan Jiang. The concurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus and hand-foot syndrome in a patient undergoing capecitabine chemotherapy. *Australas J Dermatol* 2016; 57 (1): 14-16. <https://doi.org/10.1111/ajd.12224>
17. Weger W, Kranke B, Gerger A, et al. Occurrence of subacute cutaneous lupus erythematosus after treatment with fluorouracil and capecitabine. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2 Suppl 1): 4-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.040>
18. Moreiras Arias N, Rosón López ME, Suárez Peñaranda JM, et al. Lupus cutáneo discoide inducido por capecitabina. *Actas Dermo Sifiliogr* 2021; 112 (9): 851-868. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.12.009>
19. Cohen PR. Chronic cutaneous lupus erythematosus induced by 5-fluorouracil. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020; 13 (8): 917-918. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1793669>
20. Heo JH, Hyun HN, Lee SB, et al. A case of capecitabine-induced discoid lupus erythematosus. *Ann Dermatol* 2020; 32 (4): 348-350. <https://doi.org/10.5021/ad.2020.32.4.348>