

## **Onicólisis exudativa y paroniquia bacteriana aguda en relación con BIBF-1120 y paclitaxel: respuesta a la terapia tópica.**

*Azael Freites-Martínez, Diego Martínez-Sánchez, Nieves Puente de Pablo, Angélica Calderón-Komaromy, Susana Córdoba y Jesús Burbujo.*

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Servicio de Dermatología. Madrid, España.

**Palabras clave:** onicólisis exudativa, paroniquia, paclitaxel, BIBF 1120.

**Resumen.** Se presenta el caso de una paciente de 50 años de edad con cáncer de mama tratada con paclitaxel y BIBF 1120 semanal. La paciente desarrolló al final del duodécimo ciclo de quimioterapia una onicólisis distal, con exudado seroso intenso en el hiponiquio, dolor y mal olor en todas las uñas de las manos. Se trató con ácido fusídico tópico y aceponato de metilprednisolona al 1% dos veces al día, con una excelente respuesta desde los tres primeros días de tratamiento. A la semana de iniciar la terapia tópica, se observó una paroniquia bacteriana con la pérdida de la uña del quinto dedo de la mano izquierda, con cultivos positivos para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Hay pocos casos publicados de onicólisis exudativa asociada a quimioterapia. Sin embargo, están especialmente relacionados con paclitaxel. No se observaron recurrencias de las alteraciones ungueales semanas después de culminar la quimioterapia. Los corticoides tópicos y el ácido fusídico podrían ser considerados como una opción terapéutica cuando la onicólisis exudativa relacionada con paclitaxel esté establecida.

## **Exudative onycholysis and acute bacterial paronychia related to BIBF-1120 and paclitaxel: response to topical therapy.**

*Invest Clin 2014; 55(1): 55 - 60*

**Key words:** exudative onycholysis, paronychia, paclitaxel, BIBF 1120.

**Abstract.** A case of a 50 years-old breast cancer patient treated with weekly paclitaxel and BIBF 1120 is reported herein. At the end of the twelfth cycle of chemotherapy, the patient developed distal onycholysis with intense hyponychium serous exudates, pain and malodor in all her fingernails. It was treated with topical fusidic acid and 1% methylprednisolone aceponate two times daily, with an excellent clinical response from the first three days of treatment. Bacterial paronychia with nail plate loss of the fifth left fingernail was observed a week after the topical therapy was started, with positive cultures for Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*. There are few reported cases of exudative onycholysis associated with chemotherapy. However, these are especially related to paclitaxel. No recurrences of nail disturbances were observed weeks after the end of chemotherapy. Topical corticosteroids and fusidic acid could be considered as a therapeutic option when exudative onycholysis related to paclitaxel is established

*Recibido: 18-11-2013. Aceptado: 13-02-2014*

### **INTRODUCCIÓN**

La onicólisis exudativa (OE) se define como el despegamiento de la lámina ungueal con el posterior acúmulo de exudado seroso en el hiponiquio (1).

El paclitaxel es un agente antimicrotubular ampliamente utilizado en el tratamiento de tumores sólidos. No se asocia con frecuencia a reacciones dermatológicas, aunque han sido descritos diversos efectos cutáneos secundarios que consisten principalmente en afectación ungueal, como la hemorragia subungueal dolorosa con posterior onicólisis y formación de abscesos subungueales. Se han publicado pocos casos de OE en asociación con este antineoplásico (2) y solamente uno de paroniquia aguda y abscesos subungueales en una paciente en tratamiento con paclitaxel (3).

El BIBF 1120 es un nuevo inhibidor de angiocinasa que bloquea los receptores pa-

ra el factor de crecimiento del endotelio vascular, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento de fibroblastos, que desempeñan un papel importante en el crecimiento, invasión y metástasis del cáncer. Los efectos adversos más frecuentes en relación con el BIBF 1120 son gastrointestinales (4, 5), pero hasta el momento no se han publicado casos de manifestaciones cutáneas en relación con el BIBF 1120.

Se presenta un caso de una paciente con cáncer de mama que al recibir tratamiento con BIBF-1120 y paclitaxel, presentó una OE y paroniquia bacteriana aguda con una buena respuesta al tratamiento tópico.

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

Una mujer de 50 años de edad fue remitida al servicio de dermatología para la

valoración de su onicólisis distal, exudado amarillento claro del hiponiquio, dolor y mal olor de todas las uñas de las manos. Había sido diagnosticada cinco meses antes de cáncer de mama tubulolobulillar invasivo unilateral, con receptores hormonales y c-erb 2 negativos, grado histológico I de Nottingham (T2NOM0). La paciente fue incluida en un ensayo clínico aleatorizado en fase II, con paclitaxel semanal neoadyuvante (80 mg/m<sup>2</sup>) más 200 mg diarios de BIBF-1120 (un ciclo de doce semanas), seguido por 4 ciclos de adriamicina (60 mg/m<sup>2</sup>)/ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>). Después de las primeras seis semanas de tratamiento bien tolerado con BIBF-1120 y paclitaxel con buena respuesta oncológica, presentó alopecia del cuero cabelludo, marcada neuropatía sensitiva acral y onicólisis distal sólo en las uñas de las manos. Estos síntomas ungueales empeoraron al final del duodécimo ciclo de paclitaxel/BIBF-1120, intensificándose la onicólisis distal y el exudado seroso del hiponiquio de todas las

uñas de las manos (Fig. 1a y Fig. 1b). Con el diagnóstico clínico de OE, se inició tratamiento tópico dos veces al día con ácido fusídico y aceponato de metilprednisolona al 1%, con excelente respuesta de los síntomas desde los tres primeros días de tratamiento. En la uña del quinto dedo de la mano izquierda, se observó una paroniquia con posterior onicomadesis a la semana de iniciar la terapia tópica (Fig. 2). Se cultivó la secreción purulenta de este dedo con aislamiento de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Fue tratada con ciprofloxacino oral debido a intolerancia a la penicilina. Después de finalizar la quimioterapia con paclitaxel/BIBF-1120, no se observaron recidivas de lesiones cutáneas y de anexos, a pesar de continuar el tratamiento con adriamicina y ciclofosfamida.

## DISCUSIÓN

Los nuevos antineoplásicos se han relacionado con una mayor incidencia y grave-



Fig. 1. a. Onicólisis distal que afecta a las 10 uñas de las manos. b. Exudado seroso del hiponiquio.

dad de efectos adversos dermatológicos, adquiriendo una gran importancia la evaluación y el tratamiento de los mismos, debido a que tienen un profundo impacto en el bienestar físico, emocional y psicosocial de los pacientes oncológicos. Debido a esto, la evaluación y manejo de los efectos adversos dermatológicos en relación a la quimioterapia, se han convertido en una parte esencial de la atención de los pacientes con cáncer, lo que requiere una estrecha colaboración entre oncólogos y dermatólogos (6).

En la Tabla I, se observa la actual clasificación de los eventos adversos ungueales en relación a quimioterapia (6). Según esta clasificación, el caso presentado se incluiría en el grado 2, que corresponde a la máxima afectación ungueal al asociar intensos síntomas locales que limitan las actividades de la vida diaria y al necesitar algún tipo de tratamiento, con la especial diferencia del intenso exudado subungueal que define la OE.

El paclitaxel es un agente antimicrotubular que forma parte de los taxanos, am-



Fig. 2. Onicomadesis y mejoría clínica de la onicólisis a la semana de iniciar la terapia tópica.

**TABLA I**  
CLASIFICACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS UNGUEALES EN RELACIÓN CON ANTINEOPLÁSICOS

CTCAEv4*	Grado 1	Grado 2
Pigmentación ungueal	Asintomática; sólo observación clínica; no está indicado intervención.	Sintomática; separación de la lámina ungueal del lecho ungueal o pérdida total; limitando AVD**.
Pérdida de la uña	Asintomática; separación de la lámina ungueal del lecho ungueal o pérdida total.	
Estriaciones ungueales	Asintomática; sólo observación clínica; no está indicado intervención.	

\* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.

\*\* Actividades de la vida diaria.

pliamente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, ovario y pulmón resistentes a quimioterapias convencionales. Aunque el paclitaxel no se asocia con frecuencia a eventos adversos dermatológicos, se han descrito cambios esclerodermiformes, alopecia, eritema multiforme, entre otros (7). Asimismo, la afectación ungueal mas frecuente es la hemorragia subungueal dolorosa con posterior onicólisis, hiperqueratosis y líneas de Beau-Reil (3).

El BIBF-1120, es un nuevo triple inhibidor de la angiocinasa con buena tolerancia y efectividad en cánceres sólidos como el de pulmón, próstata y ginecológicos. En un estudio de pacientes con cáncer de pulmón tratados con BIBF-1120 en combinación con paclitaxel y carboplatino, los efectos adversos más frecuentes fueron: elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y dolor abdominal (8). Hasta el momento, no existen publicaciones de onicopatías en relación con el tratamiento conjunto de BIBF-1120 y paclitaxel, a pesar del actual frecuente uso de esta combinación quimioterápica.

Son pocos los casos publicados de OE asociada a terapias oncológicas. Sin embargo, existe un caso de una paciente en tratamiento con paclitaxel y capecitabina, que sin presentar neuropatía acral desarrolló OE en una uña del pie, asociando ésta principalmente con la proliferación de la microflora saprofita entre la uña y el hiponiquio (2).

Existe una hipótesis sobre la toxicidad ungueal en relación al paclitaxel, donde se implica un proceso inflamatorio mediado neurológicamente con la liberación de prostaglandinas locales (9). Basándose en ésta, se podría intuir que la onicopatía asociada a taxanos sería susceptible a tratamiento con corticoides tópicos. La paciente presentó una mejoría significativa de los síntomas e interrupción de la progresión de la OE a los tres primeros días de tratamiento tópico

con aceponato de metilprednisolona y ácido fusídico. Asimismo, se observó una paroniquia de la quinta uña de la mano izquierda con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, con posterior onicomadesis a la semana de iniciar el tratamiento tópico. Al considerar que sólo ésta uña empeoró, podría estar relacionado con microtraumatismos locales y posterior proliferación bacteriana, probablemente favorecido por el proceso inflamatorio preexistente en relación con la neuropatía.

El tratamiento tópico con aceponato de metilprednisolona y ácido fusídico podría ser considerado como una opción cuando la onicólisis exudativa asociada con paclitaxel esté establecida. Además, a pesar de lo llamativa y sintomática que puede ser esta afección ungueal, no es necesario suspender la quimioterapia si existe buena evolución oncológica.

## REFERENCIAS

1. **Hinds G, Thomas V.** Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin* 2008; 26: 59-68.
2. **Tejera A, Bosch R, López N, Herrera E.** Onicosis con exudado del hiponiquio secundaria a quimioterapia con paclitaxel y capecitabina. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97: 536-538.
3. **Albares M, Belinchón I, Pascual J, Vergara G, Blanes M, Betlloch I.** Subungal abscesses secondary to paclitaxel. *Dermatol Online J* 2003; 9: 16.
4. **Arvelo F, Cotte C.** Hipoxia en la malignidad del cáncer: Revisión. *Invest Clín* 2009; 50: 529-546.
5. **Ledermann JA, Hackshaw A, Kaye S, Jayson G, Gabra H, McNeish I, Earl H, Perren T, Gore M, Persic M, Adams M, James L, Temple G, Merger M, Rustin G.** Randomized phase II placebo-controlled trial of maintenance therapy using the oral triple angiokinase inhibitor BIBF 1120 after chemotherapy for relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3798-3804.

6. **Chen A, Setser A, Anadkat M, Cotliar J, Olsen E, Garden B, Lacouture M.** Dermatologic adverse events of cancer treatments: The Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1025-1039.
7. **Balagula Y, Rosen ST, Lacouture M.** The emergence of supportive oncodermatology: the study of dermatologic adverse events to cancer therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 624-635.
8. **Doebele R, Conkling P, Traynor A, Otterson G, Zhao Y, Wind S, Stopfer P, Kaiser R, Camidge DR.** A phase I, open-label dose-escalation study of continuous treatment with BIBF 1120 in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2012; 23: 2094-2102.
9. **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: 167-174.