

Esclerosis sistémica inducida por paclitaxel

Laura González-Vázquez¹, Ana Cobas-Paz², Luisa Valle-Feijóo¹, Clara Senín-Estor³, Javier de la Fuente-Aguado¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Povisa. Vigo (Pontevedra). España

²Servicio de Neumología. Hospital Povisa. Vigo (Pontevedra). España

³Servicio de Oncología. Hospital Povisa. Vigo (Pontevedra). España

Recibido: 09/03/2018

Aceptado: 03/05/2018

En línea: 31/08/2018

Citar como: González-Vázquez L, Cobas-Paz A, Valle-Feijóo L, Senín-Estor C, De la Fuente-Aguado J. Esclerosis sistémica inducida por paclitaxel. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2018 (Ago); 3(2): 52-55.

Autor para correspondencia: Laura González-Vázquez. lgonzalez@povisa.es

Palabras clave

- ▷ Esclerodermia
- ▷ Taxanos
- ▷ Enfermedad intersticial pulmonar

Keywords

- ▷ Scleroderma
- ▷ Taxoids
- ▷ Interstitial lung diseases

Resumen

Los taxanos son fármacos antineoplásicos efectivos frente a diferentes tumores sólidos. Su uso se ha relacionado con el desarrollo de lesiones cutáneas esclerodermiformes que, en algunos pacientes, se acompañan de afectación visceral, fenómeno de Raynaud, alteraciones capilaroscópicas y presencia de autoanticuerpos. Presentamos el caso de una paciente que, tras recibir paclitaxel por una neoplasia de ovario, desarrolla una esclerosis sistémica con afectación intersticial pulmonar de rápida evolución.

Abstract

Taxanes are effective antineoplastic drugs against different solid tumors. Its use has been related to the development of scleroderma-like skin lesions which in some patients are accompanied by visceral involvement, Raynaud, capillary alterations and positivation of antibodies. We present the case of a patient who, after receiving paclitaxel for an ovarian neoplasia, develops a systemic scleroderma with rapidly evolving interstitial pulmonary involvement.

Puntos destacados

- ▷ Conocer la posibilidad de desarrollar una esclerosis sistémica en pacientes oncológicos en tratamiento con taxanos.
- ▷ Tener en cuenta que pueden desarrollar afectación visceral precoz y no sólo cutánea, precisando entonces un tratamiento inmunosupresor enérgico.

Historia clínica y exploración física

Mujer de 72 años enviada a consulta por disnea y engrosamiento cutáneo. Un año antes había sido diagnosticada de adenocarcinoma seroso de ovario, grado 3 y estadio FIGO IIIC. Recibió tratamiento con cuatro ciclos de quimioterapia neoadyuvante con carboplatino y paclitaxel, con buena respuesta. Posteriormente, se realizó histerectomía, doble anexectomía, peritonectomía anterior pélvica, apendicectomía y resección de implantes en meso de colon transverso y ángulo esplénico. Tras la intervención quirúrgica, recibió dos ciclos más de carboplatino y paclitaxel.

Seis meses después de iniciar el tratamiento con paclitaxel y un mes después de recibir la última dosis, refiere edema en manos y antebrazos, así como disnea grado 1 (MRC). Se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de control para valorar respuesta al tratamiento y se informó de la presencia

de engrosamiento de septos interlobulillares así como opacidades en vidrio deslustrado de predominio periférico y en lóbulo inferior izquierdo, compatibles con neumonía intersticial no específica (**Figura 1**).

Inicialmente, se sospecha neumonitis inducida por paclitaxel, y se inicia entonces una pauta de esteroides con prednisona 30 mg/día por vía oral refiriendo mejoría de la disnea y resolución progresiva del edema de miembros al cabo de un mes, suspendiendo entonces el tratamiento esteroideo.

Poco después, nota la aparición de engrosamiento cutáneo progresivo en manos y ambos antebrazos, así como el inicio de un fenómeno de Raynaud trifásico en ambas manos, empeoramiento de la disnea hasta ser de grado 3 (MRC) y tos seca persistente.

En la exploración física presentaba telangiectasias faciales, esclerodactilia, engrosamiento y rigidez cutánea en manos, antebrazos y región superior del tórax (**Figura 2**), con un índice de Rodnan modificado (que va de un rango de 0 a 51 puntos) de 17.

Se acompañaba de hiperpigmentación, pero no presentaba calcinosis, ni úlceras ni cicatrices en pulpejos. En la auscultación pulmonar destacaban crepitanes secos en ambas bases. No presentaba edemas ni alteraciones en la piel de los miembros inferiores.



Figura 1



Figura 2

Pruebas complementarias

El estudio de función respiratoria mostró una restricción de grado moderado (FVC 61,5%, FEV1 63,5% y FEV1/FVC 84,31%), no siendo valorable la difusión por colaboración defectuosa. No fue posible realizar el test de marcha por imposibilidad para detectar la saturación de O₂ por el fenómeno de Raynaud. La capilaroscopia presentaba alteraciones compatibles con un patrón esclerodermiforme con signos de actividad. En la analítica se detectaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos 1/320 con patrón moteado; los anticuerpos anti-centrómero (ACA), anti-scl70 y anti-ARN polimerasa III fueron negativos.

Evolución

Se planteó el diagnóstico de esclerodermia sistémica definida en su forma difusa ya que cumplía criterios de clasificación ACR/EULAR¹ con una puntuación de 21. Los síntomas se iniciaron 6 meses después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, sin que previamente hubiese referido Raynaud, ni alteraciones cu-

táneas, ni disnea. Hasta el momento, no existe evidencia en la literatura de que el carboplatino esté asociado a esclerodermia sistémica. Por ello, dada la relación temporal con la administración de paclitaxel y la ausencia de síntomas previos, consideramos que el cuadro está inducido por el uso de taxanos. En el diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares intersticiales asociadas a taxanos hay que considerar la neumonitis², que no se asociaría a lesiones cutáneas esclerodermiformes, ni a Raynaud, ni se acompañaría de la producción de autoanticuerpos.

En nuestro caso, debido a la rápida progresión de la afectación visceral, decidimos iniciar tratamiento con micofenolato de mofetilo 500 mg cada 12 horas junto con prednisona 10 mg, ambos por vía oral. A los 2 meses refería mejoría importante del grado de disnea, pasando de un grado 3 a un grado 0 y con desaparición de la tos. Se realizaron nuevas pruebas de función respiratoria: FVC 59%, FEV1 63,4% y FEV1/FVC 87,7%, lo cual es prácticamente superponible a las realizadas poco antes del inicio del tratamiento. El endurecimiento cutáneo valorado mediante el índice de Rodman modificado mantenía la misma puntuación.

Diagnóstico

Esclerosis sistémica inducida por taxanos.

Discusión y conclusiones

El paclitaxel fue el primer fármaco antineoplásico de la familia de los taxanos, obteniéndose de la corteza del árbol del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Posteriormente, se desarrollaría el docetaxel, elaborado de *Taxus baccata*, originario de Europa Occidental. Sus propiedades derivan de su capacidad para estabilizar los microtúbulos mediante la polimerización de la tubulina, deteniendo la mitosis celular y llevando a las células a la apoptosis³. Desde su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA), en 1992, se han utilizado en diferentes regímenes de tratamiento, sobre todo para neoplasias de mama, ovario, pulmón microcítico, y tumores de cabeza y cuello, demostrando mejorar la supervivencia y disminuir las tasas de recurrencia.

Entre los efectos secundarios de los taxanos destacan mielosupresión, mialgias, artralgias, reacciones de hipersensibilidad, neuropatía periférica y retención hídrica, que puede manifestarse como edema periférico, ascitis, derrame pleural o una combinación de ellos. Asimismo, se ha descrito una incidencia muy variable (6-81%) de efectos adversos cutáneos, entre los que destacan los cambios esclerodermia-like, fotosensibilidad, pustulosis, exantema fijo medicamentoso, eritema multiforme, lupus cutáneo inducido por fármacos, onicosis, alopecia y eritrodismestesia palmoplantar⁴.

Desde que, en 1995, Battafarano *et al.*⁵ publicaran los tres primeros casos de cambios esclerodermia-like en pacientes tratados con docetaxel, se han reportado hasta el momento una veintena de casos en la literatura (**Tabla 1**). El cuadro fue mucho más frecuente en mujeres (85%) y la mayoría de los casos (13/21) correspondían a síndromes esclerodermiformes con sólo afectación cutánea. Los ocho restantes se dividieron en seis con esclerodermia sistémica difusa y dos con limitada.

Los cambios cutáneos se iniciaban con edema en miembros inferiores o superiores y, pocas semanas o meses después, progresaba a engrosamiento cutáneo y rigidez. Entre los casos de esclerodermia sistémica, solo cuatro referían fenómeno de Raynaud. La capilaroscopia mostró alteraciones en dos de los cuatro pacientes en los que se realizó. La afectación visceral más frecuente fue

la esofágica. En un caso, se refiere fibrosis pulmonar leve, recibiendo corticoides orales, aunque no se hace referencia a la evolución de la misma⁶. La mayoría no presentaban autoanticuerpos y la evolución fue favorable con mejoría o incluso resolución del cuadro.

Los mecanismos por los cuales los taxanos inducen los cambios esclerodermiformes no son bien conocidos. Se sabe que aumentan la expresión de TNF- α , IL-2 e IL-6, citocinas que están elevadas en los pacientes con esclerodermia. Takahashi *et al.*⁷ encontraron en una paciente tratada con paclitaxel una disminución de la proteína Fli1 en sus fibroblastos, de forma similar a los pacientes con esclerosis sistémica. Su función es regular los niveles de colágeno tipo I, inhibiendo su producción. Otros autores han demostrado que las concentraciones elevadas de docetaxel en fibroblastos de la dermis aumentan los niveles

de colágeno tipo I, fibronectina y anticuerpos antifactor de crecimiento del tejido conectivo, todos ellos implicados en el desarrollo de la fibrosis.

Con respecto al tratamiento en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociada a esclerosis sistémica, se ha recomendado el uso de ciclofosfamida oral a dosis de 1-2 mg/kg/día durante un año en el caso de enfermedad pulmonar progresiva⁸. Recientemente, Tashkin *et al.*⁹ han publicado un estudio aleatorizado, doble ciego, donde comparan micofenolato mofetilo 1.500 mg/día frente a ciclofosfamida oral, demostrando ambos una mejoría significativa respecto a la función pulmonar. Sin embargo, los pacientes tratados con micofenolato tuvieron una incidencia significativamente menor de leucopenia y trombopenia, así como un mejor perfil de tolerancia, por lo que estos autores lo consideran el tratamiento de elección.

Caso (año)	Fármaco	Meses desde inicio tto a inicio síntomas	Tumor	Sexo	Edad	Raynaud	Afectación visceral	Capilaroscopia	Autoinmunidad	Tratamiento	Evolución
Battafarano <i>et al.</i> (1995) ⁵	Docetaxel	?	Leiomiomasarcoma	M	46	No	No	No realizada	Negativa	Corticoides orales	Mejoría
Battafarano <i>et al.</i> (1995) ⁵	Docetaxel	3	Melanoma	M	63	No	No	No realizada	Negativa	Stop Taxol	No mejoría
Battafarano <i>et al.</i> (1995) ⁵	Docetaxel	4	Pulmón no microcítico	F	67	No	No	No realizada	Negativa	Stop Taxol	Resolución
Cleveland <i>et al.</i> (2000) ¹⁰	Docetaxel	18	Mama	F	39	No	No	No realizada	Negativa	Stop Taxol	Resolución
Hasset <i>et al.</i> (2001) ¹¹	Docetaxel	4	Mama	F	59	Si	No	No realizada	ANA 1/2560 ENA neg	D-penicilamina y prednisolona	Resolución. Esclerodactilia persistente
Läuchli <i>et al.</i> (2002) ⁶	Paclitaxel	3	Ovario	F	66	No. Úlceras digitales	Fibrosis pulmonar	Normal	Negativos	Iloprost Corticoides	Mejoría moderada
De Angelis <i>et al.</i> (2003) ¹²	Paclitaxel	6	Ovario	F	56	No	Esofágica	Patrón activo	Negativos	D-penicilamina y prednisolona	Mejoría
Kupfer <i>et al.</i> (2003) ¹³	Paclitaxel	3	Peritoneal	F	63	No	No	No realizada	Negativos	Stop taxol	Resolución
Farrant <i>et al.</i> (2004) ¹⁴	Paclitaxel	60	Ovario	F	52	No	No	No realizada	Negativos	Ninguno	Persistencia
Itoh <i>et al.</i> (2007) ¹⁵	Docetaxel	6	Mama	F	37	No	No	No realizada	Negativos	Corticoides orales	Mejoría leve
Itoh <i>et al.</i> (2007) ¹⁵	Docetaxel	8	Mama	F	53	No	No	No realizada	Negativos	Corticoides tópicos	No mejoría
Itoh <i>et al.</i> (2007) ¹⁵	Docetaxel	6	Mama	F	66	No	No	No realizada	Negativos	Corticoides tópicos	Mejoría leve
Itoh <i>et al.</i> (2007) ¹⁵	Docetaxel	6	Mama	F	46	No	No	No realizada	Negativos	Corticoides orales	Mejoría leve
Itoh <i>et al.</i> (2007) ¹⁵	Docetaxel	12	Mama	F	61	No	No	No realizada	Negativos	Corticoides tópicos	Desconocido
Kawakami <i>et al.</i> (2009) ¹⁶	Paclitaxel	10	Mama	F	48	Si	No	No realizada	ANA + 1/1.280, moteado, ACA +	Stop taxol	Resolución
Vitfell <i>et al.</i> (2010) ¹⁷	Paclitaxel	15	Ovario	F	52	Si	No	Normal	Negativos	Metotrexato	Persistencia
Kiliç <i>et al.</i> (2014) ¹⁸	Docetaxel	2	Mama	F	59	No	No	No realizada	ANA + 1/320	Prednisolona y stop taxol	Mejoría
Winkelmann <i>et al.</i> (2016) ¹⁹	Paclitaxel	2	Ovario	F	64	Si	Miositis Esofágica	Capilares dilatados	Negativos	Prednisolona y metotrexato	Resolución
Yang <i>et al.</i> (2017) ²⁰	Docetaxel	6	Mama	F	52	Si	Esofágica	No realizada	Negativos	D-penicilamina y prednisolona	Mejoría
Park <i>et al.</i> (2017) ²¹	Docetaxel	12	Mama	F	49	No	Debut con ICC, HTP, afectación renal	No realizada	ANA + Scl-70 y ACA neg	Diuréticos, betabloq., antag. calcio	Mejoría

Tabla 1. Casos, reportados en la literatura, de cambios esclerodermia-like en pacientes tratados con taxanos

Bibliografía

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2737-2747.
2. Bielopolski D, Evron E, Moreh-Rahav O, et al. Paclitaxel-induced pneumonitis in patients with breast cancer: case series and review of the literature. *J Chemother.* 2017; 29(2): 113-117.
3. Holmes FA, Walters RS, Theriault BHL, et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 1797-1805.
4. Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 2016; 26: 427-443.
5. Battafarano DF, Zimmerman GC, Older SA, et al. Docetaxel (taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. A report of three cases. *Cancer.* 1995; 76: 110-115.
6. Läuchli S, Trüeb RM, Fehr, et al. Scleroderma-like drug reaction to paclitaxel (Taxol®). *Br J Dermatol.* 2002; 147: 619-621.
7. Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, et al. A case of taxane-induced scleroderma: a different expression profile of Fli1 proteins in dermal fibroblasts and microvascular endothelial cells compared with systemic sclerosis. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 1393-1395.
8. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1327-1339.
9. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial disease (SLS-II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 708-719.
10. Clevelan MG, Ajaikumar BS, Reganti R. Cutaneous fibrosis induced by docetaxel. *Cancer.* 2000; 88: 1078-1081.
11. Hassett G, Harnett P, Manolios N. Scleroderma in association with the use of docetaxel (taxotere) for breast cancer. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 197-200.
12. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, et al. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol.* 2003; 22: 49-52.
13. Kupfer I, Balguería X, Courville P, et al. Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel: a case study. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 279-281.
14. Farrant PBJ, Mortimer PS, Gore M. Scleroderma and the taxanes. Is there really a link? *Clin Exp Dermatol.* 2004; 29: 360-362.
15. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, et al. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 363-367.
16. Kawakami T, Tsutsumi Y, Soma Y. Limited cutaneous systemic sclerosis induced by paclitaxel in a patient with breast cancer. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 97-98.
17. Vitfell Pedersen J, Jensen S, Krarup-Hansen A, et al. Scleroderma induced by paclitaxel. *Acta Oncol.* 2010; 49: 866-868.
18. Kılıç MÖ, Yalaza M, Bilgiç Cİ, Dener C. Docetaxel-induced scleroderma in a breast cancer patient: a case report. *J Breast Health.* 2015; 11: 95-97.
19. Winkelmann RR, Yiannias JA, DiCaudo DJ, et al. Paclitaxel-induced diffuse cutaneous sclerosis: a case with associated esophageal dysmotility, Raynaud's phenomenon, and myositis. *Int J Dermatol.* 2016; 55: 97-100.
20. Yang JQ, Dou TT, Chen XB, et al. Docetaxel-induced scleroderma: a case report and its role in the production of extracellular matrix. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 1835-1837.
21. Park B, Vemulapalli RC, Gupta A, et al. Docetaxel-induced systemic sclerosis with internal organ involvement masquerading as congestive heart failure. *Case Reports Immunol.* 2017; 2017: 4249157.