

Αλλοιώσεις ονύχων προκαλούμενες από συνδυασμό docetaxel και capecitabine

Δ.ΠΟΛΥΔΩΡΟΥ¹, Α.ΜΑΓΑΛΟΥ², Δ.ΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ³

¹Β' ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ «Α.ΣΥΓΓΡΟΣ», ΑΘΗΝΑ

²ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ «Α.ΣΥΓΓΡΟΣ», ΑΘΗΝΑ

³ΠΑΝ/ΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ «Α.ΣΥΓΓΡΟΣ», ΑΘΗΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ Οι διαταραχές των ονύχων είναι μία συχνή και γνωστή παρενέργεια πολλών αντινεοπλασματικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία κακοήθων όγκων των συμπαγών οργάνων. Αναφέρουμε την ανάπτυξη διαταραχών των ονύχων, ιδιαίτερα υπονύχια υπερκεράτωση και ονυχόλυση σε όλους τους όνυχες των δακτύλων άκρων χειρών σε μία ασθενή που έλαβε docetaxel και capecitabine για μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

SUMMARY Nail changes are a common and well-known side-effect of many antineoplastic drugs used in treatment of malignant solid tumors. We report the development of nail changes, especially subungual hyperkeratosis and onycholysis in all fingernails of a patient treated with docetaxel and capecitabine against a metastasized breast cancer.

Λέξεις κλειδιά: όνυχες, χημειοθεραπεία

Key words: nails, chemotherapy

ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ

ΜΑΓΑΛΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, Καζαντζάκη 30, Άνω Ηλιούπολη, Αθήνα, ΤΚ 16342

Τηλέφωνο επικοινωνίας: 6972 509969

E-mail: nmagalou@yahoo.gr

Γυναίκα 47 ετών με ιστορικό μεταστατικού καρκίνου μαστού προσήλθε στο νοσοκομείο «Α. Συγγρός» τον Ιανουάριο 2006 λόγω αλλοιώσεων σε όλους τους όνυχες των δακτύλων των άκρων χειρών. Καρκίνος μαστού με ηπατικές, οστικές και πνευμονικές μεταστάσεις διαγνώστηκε για πρώτη φορά το 2001. Υποβλήθηκε σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή, λεμφαδενικό καθαρισμό, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Κατά τα επόμενα έτη, λόγω ανθεκτικής νόσου χορηγήθηκαν στην ασθενή πολλαπλά χημειοθεραπευτικά σχήματα όπως κυκλοφωσφαμιδη, epirubicin, 5-φθοριουρακίλη, carboplatin, paclitaxel, gemcitabine και vinorelbine. Το τελευταίο σχήμα που έλαβε ήταν ένας συνδυασμός docetaxel και capecitabine τον Σεπτέμβριο 2005. Χορηγήθηκαν έξι κύκλοι docetaxel σε δόση 100 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι τον Δεκέμβριο 2005 και capecitabine από το στόμα σε δόση 2000 mg, δύο φορές την ημέρα μέχρι τον Ιούνιο 2006 οπότε το φάρμακο διεκόπη λόγω αύξησης των καρκινικών δεικτών. Λίγες μέρες μετά τη διακοπή του docetaxel (12/05) η ασθενής παρατήρησε διαταραχές των ονύχων για πρώτη φορά. Ανέφερε ερυθρόφαια χρώση του αριστερού μέσου δακτύλου και ονυχόλυση που επεκτάθηκε ταχέως σε όλα τα δάκτυλα των άκρων χειρών σε διάστημα ενός μήνα καθώς και πρασινωπή χρώση των δακτύλων με έκκριση πυώδους υγρού. Από την κλινική εξέταση (01/06) διαπιστώθηκε ονυχόλυση όλων των ονύχων των δακτύλων άκρων χειρών με συνοδό πρασινωπή χρώση, υπονύχια υπερκεράτωση και οξεία παρωνυχία. Από την καλλιέργεια του πυώδους υγρού διαπιστώθηκε μόλυνση από *Pseudomonas aeruginosa* που αντιμετωπίστηκε με σιπροφλοξασίνη από το στόμα και γέλη αμικασίνης τοπικά με επακόλουθη βελτίωση της δυσχρωμίας και του άλγους. Ωστόσο, καμία μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στην ονυχόλυση και την υπονύχια υπερκεράτωση κατά τους επόμενους έξι μήνες παρά τη διακοπή του docetaxel .

Συζήτηση

Η χημική ουσία docetaxel (Taxotere; Aventis pharmaceuticals, Collegeville, PA, USA) είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο που ανήκει στην ομάδα των αντινεοπλασματικών παραγόντων που καλούνται ταξάνες. Οι ταξάνες είναι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, των ωθηκών και του πνεύμονα. Στην ίδια οικογένεια ανήκει και η ουσία paclitaxel (Taxol; Bristol-Mayers Squibb Company, Princeton, NJ, USA) που έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια. Ο μηχανισμός δράσης τους συνίσταται στην σταθεροποίηση των μικροσωληναρίων και στην παρεμπόδιση του αποπολυμερισμού αυτών, το οποίο στην συνέχεια οδηγεί σε αναστολή της μίτωσης. Συγκεκριμένα, οι ταξάνες ασκούν την κυτταροτοξική τους δράση μέσω της αναστρέψιμης σύνδεσής τους με την β-υπομονάδα της τουμπουλίνης, προκαλώντας έτσι τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης και αναστέλλοντας τον αποπολυμερισμό των μικροσωληναρίων. Για την φυσιολογική λειτουργία των μικροσωληναρίων απαιτείται μία ισορροπία μεταξύ του πολυμερισμού και του αποπολυμερισμού. Οι ταξάνες διαταράσσουν αυτήν την ισορροπία, οδηγώντας σε αναστολή στη φάση G₂/M του κυτταρικού κύκλου.⁽¹⁻⁶⁾

Η ουδετεροπενία είναι η κύρια παρενέργεια της docetaxel. Άλλες γνωστές παρενέργειες είναι η κατακράτηση υγρών, οι μυαλγίες, η περιφερική νευροπάθεια, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας και η βλεννογονίτιδα. Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να προκληθούν σε ποσοστό μέχρι 50-70% των ασθενών, τυπικά ως ένα κνησμώδες, ερυθρηματώδες,

κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που προσβάλλει τα αντιβράχια, τις άκρες χείρες ή τους άκρους πόδες. Άλλες δερματικές αντιδράσεις είναι τα γενικευμένα φλυκταινώδη εξανθήματα, η απολέπιση παλαμών και πελμάτων, η ξηροδερμία, οι ερυθρηματώδεις πλάκες, η αλωπεκία και η ερυθροδυσαισθησία παλαμών και πελμάτων. Η συχνότητα διαταραχών των ονύχων είναι περίπου 35% και περιλαμβάνονται σε αυτές οι διαταραχές χρώσης, η δυσχρωμία της κοίτης του όνυχος, η ονυχόλυση, υπονύχια αποστήματα, σχισμοειδείς αιμορραγίες και υπονύχια αιματώματα, οι γραμμές του Beau, η υπονύχια υπερκεράτωση και η οξεία παρωνυχία. Αυτές οι διαταραχές των ονύχων δείχνουν ότι οι ταξάνες έχουν τοξική δράση όχι μόνο στη μήτρα του όνυχος και στα κερατινοκύτταρα της κοίτης αυτού αλλά μπορεί να επιδρούν επίσης στην αιμάτωση των δομών του όνυχος, αν και ο μηχανισμός πρόκλησης αυτών των διαταραχών παραμένει άγνωστος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτών των τοξικών επιδράσεων φαίνεται ότι σχετίζεται περισσότερο με τα μεσοδιαστήματα χορήγησης των δόσεων παρά με την υψηλότερη συγκέντρωση της χορηγούμενης δόσης. Οι αλλοιώσεις αναστρέφονται πλήρως με τη διακοπή της θεραπείας και δεν υπάρχουν αποτελεσματικά προληπτικά μέτρα. Η έκθεση στο ηλιακό φως μπορεί να δρα επίσης εκλυτικά στην εμφάνιση αυτών των αλλοιώσεων και ιδιαίτερα της ονυχόλυσης. Μερικές φορές επιτυγχάνεται βελτίωση με την προστασία των ονύχων από το ηλιακό φως.^(2,4,7-9)

Η χημική ουσία capecitabine (Xeloda) είναι ένα νέο αντινεοπλασματικό φάρμακο, που χορηγείται από το στόμα. Είναι μία φθοριοπυριμιδίνη, που αποτελεί πρόδρομη ουσία της 5-φθοριοουρακίλης και παράγει κλινικά δραστικά επίπεδα της φθοριοουρακίλης στις νεοπλασματικές εστίες μέσω της δράσης της φωσφορυλάσης της θυμιδίνης. Έχει εγκριθεί για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού που δεν ανταποκρίθηκαν στην προηγούμενη χημειοθεραπεία με paclitaxel ή ανθρακυκλίνη. Έχει βρεθεί επίσης ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του καρκίνου του κόλου και του ορθού. Συνήθεις παρενέργειες είναι το σύνδρομο άκρας χειρός-άκρου ποδός (ερυθροδυσαισθησία παλαμών και πελμάτων – επώδυνο ερύθημα και οίδημα των άκρων χειρών και/ή δυσάρεστη ενόχληση που επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες), διάρροια, ναυτία, έμετοι και καταβολή. Οι διαταραχές των ονύχων που παρατηρούνται είναι η ονυχομάδηση και η ονυχόλυση. Η ονυχομάδηση προκαλείται από προσωρινή αναστολή της μιτωτικής δραστηριότητας της μήτρας του όνυχος.^(7,8,10-12)

Οι διαταραχές των ονύχων αποτελούν μία συχνή παρενέργεια της συστηματικής χημειοθεραπείας. Η κλινική εικόνα εξαρτάται από τη διάρκεια και την σοβαρότητα της τοξικής επίδρασης καθώς και από το τμήμα του όνυχος που προσβάλλεται: μήτρα, κοίτη, εγγύς ονυχαία πτυχή και υπονύχιο. Η σοβαρότητα της βλάβης σχετίζεται με τη δόση του φαρμάκου, τα μεσοδιαστήματα χορήγησης και με την ευαισθησία του ίδιου του ασθενούς. Η αναστολή της μίτωσης παρεμβαίνει στον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων της μήτρας του όνυχος και οδηγεί σε ανωμαλίες του σώματος του όνυχα όπως οι γραμμές του Beau, η ονυχομάδηση και η λευκονυχία. Η υπερμελάγχρωση οφείλεται πιθανότατα στην αυξημένη μελανινογένεση των μελανοκυττάρων της μήτρας. Η αναστολή του πολλαπλασιασμού των κερατινοκυττάρων της κοίτης του όνυχος είναι το πιο πιθανό αίτιο της προκαλούμενης ονυχόλυσης. Μία τοξική επίδραση στην εγγύς ονυχαία πτυχή οδηγεί σε παρωνυχία με επακόλουθη έκθεση και κάκωση της μήτρας του όνυχος. Οι σχισμοειδείς αιμορραγίες και τα υπονύχια αιματώματα προκαλούνται από αγγειακή βλάβη ή διαταραχή της αιμάτωσης της κοίτης του όνυχος. Η αιμορραγία επιδεινώνεται από την συνυπάρχουσα θρομβοπενία. Η ονυχόλυση δημιουργεί μία πιθανή εστία για δευτεροπαθή βακτηριακή λοίμωξη. Ο κίνδυνος

σήψης ενισχύεται εξαιτίας της προκαλούμενης από τη χημειοθεραπεία ουδετεροπενίας.^(2,3,13-15)

Πιστεύουμε ότι οι διαταραχές των ονύχων της ασθενούς μας έχουν προκληθεί και από τους δύο χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, δηλαδή τη docetaxel και τη capecitabine. Πριν τη θεραπεία με τη docetaxel δεν είχε αναφερθεί καμία διαταραχή των ονύχων. Σύμφωνα με το ιστορικό, αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά λίγες μέρες μετά τη διακοπή της docetaxel, ενώ η ονυχόλυση και η υπονύχια υπερκεράτωση στους όνυχες των άκρων χειρών εξακολουθούν να υπάρχουν έξι μήνες μετά, όπως φαίνεται στις εικόνες 1 και 2. Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά το διάστημα των τελευταίων αυτών έξι μηνών η ασθενής ελάμβανε μόνο capecitabine από το στόμα. Η μόλυνση από ψευδομονάδα θεωρείται δευτερογενές φαινόμενο και αποδίδεται στον αποικισμό του όνυχος από τους μικροοργανισμούς σε έδαφος ονυχόλυσης και ανοσοκαταστολής ως συνέπεια της χημειοθεραπείας.

Η docetaxel είναι ένα συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο με γνωστές παρενέργειες, ενώ η capecitabine είναι ένα νέο φάρμακο που χρησιμοποιείται τελευταία με αυξανόμενη συχνότητα λόγω της ευκολίας στην χορήγηση από το στόμα, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της. Μόνο ονυχομάδηση και ονυχόλυση έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα ως πιθανές διαταραχές των ονύχων που προκαλούνται από αυτό το φάρμακο, αλλά απαιτείται περαιτέρω έλεγχος προς την κατεύθυνση αυτή. Οι κλινικοί γιατροί πρέπει να γνωρίζουν τις παρενέργειες που προκαλούνται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της ποιότητας της ζωής ή σε διακοπή της χημειοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vanhooteghem O, Richert B, Vindevoghel A et al. Subungual abscess: a new ungula side-effect related to docetaxel therapy. *Br J Dermatol* 2000; **143**: 462-464.
2. Uyttendaele H, Geyer A, Scher RK. Drugs and nails. *JEADV* 2004; **18**:124- 125.
3. Minisini A, Tosti A, Sobrero A et al. Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation and outcome. *Annals of Oncology* 2003; **14**:333-337.
4. Pavithran K, Doval DC. Nail changes due to docetaxel. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 709-710.
5. Vanhooteghem O, Andre J, Vindevoghel A et al. Docetaxel-induced subungual hemorrhage. *Dermatology* 1997; **194**:419-420.
6. Jacob CI, Patten SF. Nail bed dyschromia secondary to docetaxel therapy. *Arch Dermatol* 1998; **134**:1167-1168.
7. Chen GY, Chen YH, Hsu M et al. Onychomadesis and onycholysis associated with capecitabine. *Br J Dermatol* 2001; **145**: 521-522.
8. Chen GY, Chang TW, Chen WC. Exudative hyponychial dermatitis associated with capecitabine and docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma: report of three cases. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 1071-1073.
9. Almargo M, Del Pozo J, Garsia-Silva J et al. Nail alterations due to paclitaxel therapy. *Eur J Dermatol* 2000; **10**: 146-147.
10. Willey A, Glusac E, Bolognia J. Photoeruption in a patient treated with capecitabine (Xeloda) for metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol*; 2002;**47**:453.
11. Bell K, Perna A, Hsu S. Mucositis as a treatment-limiting side effect in the use of capecitabine for the treatment of metastatic breast cancer. *J Am Acad Dermatol* 2001;**45**:790.
12. Narasimhan P, Narasimhan S, Hitti I et al. Serious hand-and-foot syndrome in black patients treated with capecitabine: report of three cases and review of the literature. *Cutis* 2004;**73**:101-106.
13. Ghetti E, Piraccini BM, Tosti A. Onycholysis and subungual hemorrhages secondary to systemic chemotherapy (paclitaxel). *JEADV* 2003; **17**:459-460.
14. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF et al. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel. *Ann Pharmacother* 1999; **33**: 584-586.
15. Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME et al. Onycholysis as a complication of systemic chemotherapy: report of five cases associated with prolonged weekly paclitaxel therapy and review of the literature. *Cancer* 2000; **88**: 2367-2371.