

DEPARTAMENTO DE CLINICA HEMATOLOGICA. INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA, APTO.
8070, HABANA 8, ALTAHABANA

Hiperpigmentación de las uñas secundaria a la terapéutica con rubidomicina

Por los Dres.:

ELVIRA DORTICOS BALEA,* CATALINO USTARIZ GARCIA,*
PORFIRIO HERNANDEZ RAMIREZ**

Dorticos Balea, E. *Hiperpigmentación de las uñas secundaria a la terapéutica con rubidomicina*. Rey Cub Med 16: 2, 1977.

Se notifican seis pacientes con leucemia, quienes presentaron hiperpigmentación de las uñas, en forma de bandas longitudinales, después del tratamiento con citostáticos. Se comentan los diferentes medicamentos que se han relacionado con alteraciones ungueales de este tipo, y los mecanismos planteados en fisiopatología. En los casos aquí señalados se consideró que la rubidomicina fue la droga responsable de estas manifestaciones.

La hiperpigmentación de las uñas en forma de bandas oscuras, ha sido observada en diferentes condiciones.^{1,6} En algunos casos estas manifestaciones han estado relacionadas con la utilización de medicamentos.⁷

Recientemente se ha señalado en la literatura médica la aparición de este tipo de hiperpigmentación después de la administración de citostáticos.^{7,11}

En nuestro trabajo, notificamos seis pacientes que presentaron estas alteraciones ungueales a continuación de esquemas poliquimioterapéuticos, los cuales tenían a la rubidomicina como única droga común.

Especialista de primer grado en hematología.

Especialista de primer grado en hematología.
Subdirector de atención médica del Instituto de Hematología e Inmunología.

Observaciones clínicas

Caso 1.— E. R. P., masculino, blanco, de 41 años de edad. Ingresó por astenia, anorexia y palidez cutáneo-mucosa. Al examen clínico-hematológico, tenía esplenomegalía y pancitopenia. En la extensión medular se observó un aumento de los mieloblastos, e hiperplasia de la serie eritropoyética con múltiples aberraciones nucleares de los eritoblastos, que presentaban, además, una coloración de PAS fuertemente positiva, por lo cual se diagnosticó un síndrome de Di Guglielmo. Recibió dos ciclos con el esquema B de nuestro servicio: combinación de rubidomicina, citosina arabinosido y vincristina,¹² y con esto se logró una remisión completa. Cinco meses después presentó una recaída, y por ello recibió dos nuevos ciclos del mismo esquema. A la semana de concluidos, se observó la aparición de zonas de

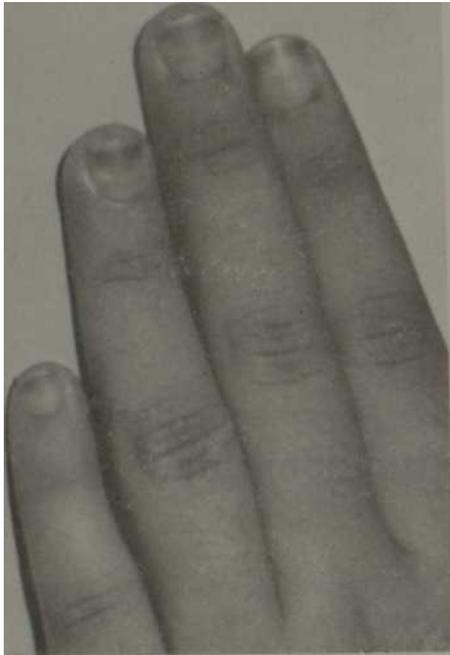


Figura 1. Se aprecian las zonas de coloración oscura al nivel de la extremidad UÑAS, —



Figura 2. Se observa con más detalles la zona hiperpigmentada distal.

hiperpigmentación gris oscura en las uñas de ambas manos que se iniciaban en la región proximal como una banda gruesa, para desplazarse posteriormente —en el transcurso de los días— en forma de líneas transversales hacia el extremo distal, con excepción de las de ambos pulgares, que se mantuvieron ocupando la extremidad proximal (figuras 1 y 2).

Caso 2.— E. P. R., masculino, mestizo, de 19 años de edad. Ingresó por fiebre, sudoración y dolores articulares. De acuerdo con el estudio periférico y medular, se hizo el diagnóstico de leucemia linfoblástica. Recibió tratamiento con vincristina semanal y prednisona diaria durante cuatro semanas;¹³ como no se obtuvo remisión, se añadió rubidomicina (una vez por semana) al esquema anterior hasta completar dos dosis. Dos semanas después de la última administración de la rubidomicina, se observaron bandas de hiperpigmentación gris oscura al nivel de la zona proximal de las uñas, más manifiestas en los pulgares y en los dedos medios, anular y meñique de la mano derecha.

Caso 3.— J. T. C., masculino, negro de 54 años de edad. Después de un período de pancitopenia e hiperplasia granulocítica con algunas dismorfias celulares, que hicieron plantear la posibilidad de un proceso preleucémico, se desarrolló una leucemia mielomonocítica para la cual se utilizaron dos ciclos de la combinación 8. Una semana después de concluido el esquema, aparecieron zonas de hiperpigmentación en las uñas de ambos pulgares, con las mismas características de los casos anteriores.

Caso 4.— A. V. C., masculino, blanco, de 32 años de edad. Ingresó por fiebre, lesiones úlceronecroticas orofaríngeas y hepato-esplenomegalía. Basado en los estudios hematológicos se diagnosticó una leucemia mieloblástica y recibió 3 ciclos del esquema B. Después de determinado este tratamiento, se detectaron bandas de color negruzco en las uñas de manos y pies, que fueron progresando como líneas transversales ha-

cía el extremo distal, para desaparecer aproximadamente después de un período de seis meses.

Caso 5.— G. B. M., femenina, negra, de 28 años de edad. Era atendida en consulta externa pues presentaba una leucemia mieloide crónica, para la cual recibía mylerán. Después de un período en que se mantuvo bajo control con este medicamento, inició la fase acelerada de la enfermedad, por lo cual se comenzó tratamiento con el esquema A de nuestro servicio, que combina la rubidomicina y la citosina arabinosido,¹⁴ del que recibió un total de cinco ciclos. Varias semanas después de terminados éstos, se observaron líneas transversales, de color carmelita, en la parte media de las uñas de las manos, que se desplazaron con características semejantes a los casos antes detallados (figura 3). Después de un período de remisión parcial, el estado hematológico de la paciente se agravó, y esta vez se administraron dos ciclos del esquema B, tras los cuales apareció nuevamente la hiperpigmentación ungueal (figura 4).

Caso 6.— D. G. N., femenina, blanca, de 16 años de edad. Ingresó por astenia, anorexia, equimosis, gingivorragia y hematomas diseminados.

Se clasificó como una leucemia mieloblástica y se usó el esquema B. A la semana de concluidos dos ciclos, aparecieron manchas de color pardo oscuro al nivel de la raíz ungueal, que se desplazaron hasta alcanzar el extremo terminal de las uñas y desaparecieron en un tiempo aproximado de 6 a 7 meses.

COMENTARIOS

La hiperpigmentación de las uñas ha sido descrita con la utilización de diversas drogas, tales como arsénico, plata, fenolftaleína, mepacrina, anodiaquina y flúor.¹² Se ha asociado con *nevus* e infecciones micóticas,¹ y también se ha puesto de manifiesto tras la utilización de radioterapia.^{4,10} Recientemente se ha insistido en su aparición después de la administración de citostáticos, fundamentalmente la adriamicina,⁷ ciclofosfamida⁴

¹¹ y 5-fluoracilo."¹¹

En ninguno de los casos tratados con citostáticos coincidían otras de las causas capaces de provocar alteraciones pigmentarias ungueales.

Las bandas hiperpigmentadas apreciadas en nuestra casuística, son similares a las señaladas en la literatura médica. La característica fundamental de ellas en su aparición al nivel de la matriz consiste en que: a medida que la uña crece va apareciendo un segmento normal sin pigmento, y las bandas transversales comienzan a desplazarse en sentido distal hasta alcanzar la terminación de las uñas (figura 5). En ninguno de los casos hemos visto la aparición de nuevas zonas de pigmentación, coincidiendo con las que ya se encontraban en proceso de desplazamiento. Una explicación lógica para este hecho es que durante este tiempo los pacientes no estaban recibiendo la droga responsable de estos cambios de coloración. La reaparición de las manifestaciones ungueales¹ en uno de nuestros pacientes, coincidiendo con una nueva administración de citostáticos, es un hecho que apoya dicha interpretación.

Se plantea que el pigmento responsable de esta coloración es la melanina. La existencia de melanocitos en la matriz de la uña normal, se ha sugerido por la hiperpigmentación ungueal que se produce en algunos pacientes con enfermedad de Addison, y después de administración de la hormona estimulante de los melanocitos (HEM).¹

Se ha demostrado que tanto el ACTH como la HEM son capaces de producir hiperpigmentación cutánea. En estas experiencias se observó que la HEM podía producir también bandas hiperpigmentadas de disposición transversal en las uñas, pero solamente durante el período que duraba su administración.^{1?}

Se ha planteado la posibilidad de que los citostáticos inhiban la acción de ciertas glándulas endocrinas, incluyendo las



Figura 3. Se muestran las características de las bandas transversales situadas en la parte media de las uñas de la mano.

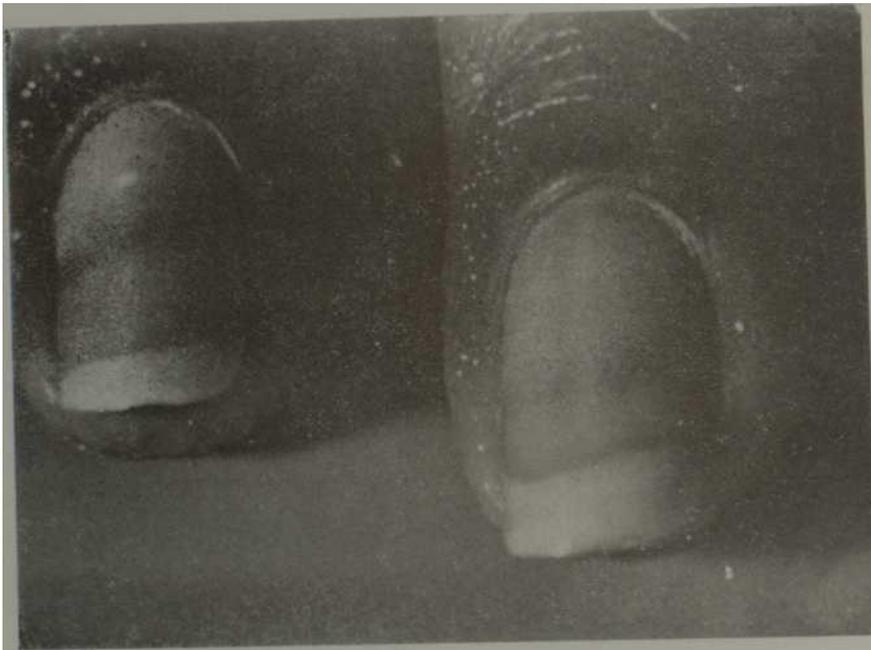


Figura 4. Puede observarse —a mayor aumento— la disposición transversal de las bandas pigmentadas.

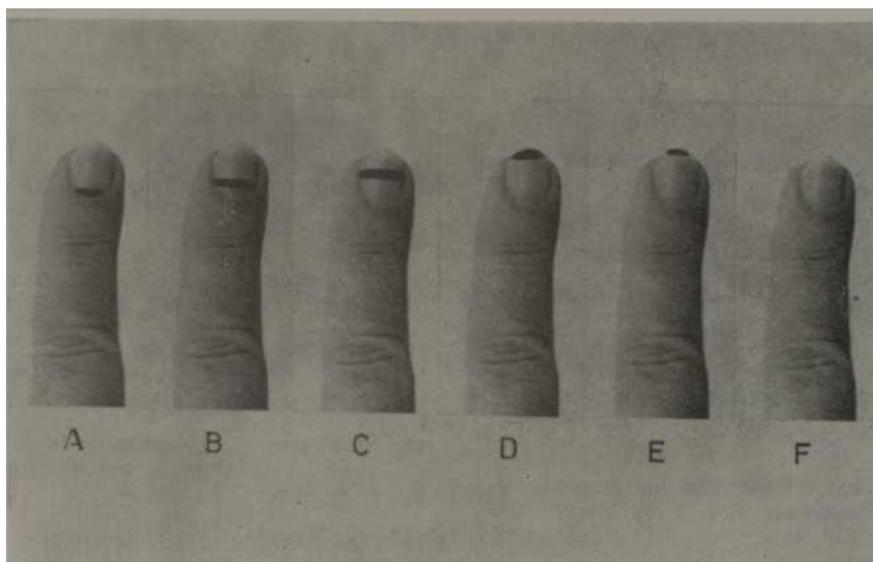


Figura 5. Secuencia que representa —de izquierda a derecha (A-F)— el proceso de migración de las zonas de hiperpigmentación que pueden verse en las uñas.

adrenales;¹⁰ también se ha sugerido una acción supresora selectiva que permitiría una liberación excesiva de la HEM por la hipófisis.⁷

En nuestros pacientes, a pesar de que se combinaron diversos citostáticos, el único común en todos fue la rubidomicina. De este antibiótico

se deriva la adriamicina, por lo que ambos tienen una fórmula química muy parecida.^{1*1}

Teniendo en cuenta estos elementos, planteamos que en nuestros casos la rubidomicina fue la droga responsable de las alteraciones ungueales.

SUMMARY

Dorticós Balea, E. et al. *Hyperpigmentation of nails secondary to Flubidomicina treatment*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Six leukemic patients who presented hyperpigmented longitudinal bands in nails after the treatment with cytostatic agents are reported. The different drugs that have been related with unguinal changes of this type as well as proposed pathophysiologic mechanisms are commented. *Rubidomicina* was considered as the drug responsible for these manifestations in the above mentioned patients.

RESUME

Dorticós Balea, E. et al. *Hyperpigmentation des ongles secondaire a la thérapeutique avec rubidomicine*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

On rapporte six cas de patients avec leucémie, lesquels ont présenté une hyperpigmentation des ongles, sous forme de bandes longitudinales, après le traitement avec cytostatiques. Les différents médicaments qui ont été en rapport avec les altérations unguéales de ce type sont commentés, ainsi que les mécanismes signalés dans sa physiopathologie. Dans les cas signalés dans ce travail, la rubidomicine a été considérée la drogue responsable de ces manifestations.

BIBLIOGRAFIA

1. *Carón, G. A.* Familial congenital pigmented naevi of the nails. *Lancet* 1: 508, 1962.
2. *Bisht, D. B.; Singh, S. S.* Pigmented bands on nails a new sign in malnutrition. *Lancet* 1: 507, 1962.
3. *Bondy, P. K.; Harwick, H. J.* Longitudinal banded pigmentation of nails following adrenalectomy. *New Engl J Med* 28: 1056, 1969.
4. *Amar Inalsingh, C. H.* Melanonychia after treatment of malignant disease with radiation and cyclophosphamide. *Arch Dermatol* 106: 765, 1972.
5. *Sutton, R. L.* Transverse bands pigmentation of fingernails after X-ray therapy. *JAMA* 150: 210, 1952.
6. *Shelley, W. B. et al.* Postirradiation melanonychia. *Arch Dermatol* 90: 174, 1964.
7. *Priestman, T. J.; Jame, K. W.* Fingernail pigmented banding and adriamycin. *Lancet* 1: 1337, 1975.
8. *Solidoro, A.; Sáenz, R.* Effects of ciclophosphamide (NSC-26271) on 127 patients with malignant lymphoma. *Cáncer Chemothe Rep.*
9. *Stoner, D. J.; Banmgartner, T. G.* Flyperpigmentation and citotoxic therapy. *Lancet* 2: 128, 1975.
10. *Moore, G.; Meiselbaugh, D.* Hyperpigmentation and citotoxic therapy. *Lancet* 2: 128, 1975.
11. *Markenson, A. L. et al.* Hyperpigmentation and citotoxic therapy. *Lancet* 2: 128, 1975.
12. *Rosenthal, D. S M o l o n e y. W. C.* The treatment of acute granulocytic leukemia in adults. *New Engl J Med* 286: 1176, 1972.
13. *Hernández, P.* Tratamiento de la leucemia aguda. Estado actual. *Bol Flemtol Inmunol* 2: 5, 1975.
14. *Powles, R. L. et al.* Recognition of leukemia cells as foreign before and after auto-immunization. *Br Med J* 1: 486, 1971.
15. *Lerner, A. B.: McGuire, J. S.* Melanocyte stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone. Their relation to pigmentation. *New Engl J Med* 270: 539, 1964.
16. *Arcamone, F. et al.* Adriamycin (14-hydroxidaunomycin) a novel antitumor antibiotic. *Tetrahedr Lett* 13: 1007, 1967.

Rev Cub Med 16: 149-152, 1977