

Kapesitabine Bağlı El-Ayak Sendromu

Hand-Foot Syndrome Induced by Capecitabine: Case Report

Dr. Meltem TÜRKMEN,^a
Dr. Bengü GERÇEKER TÜRK,^a
Dr. Işıl KILINÇ KARAARSLAN,^a
Dr. Tuğrul DERELİ^a

^aDermatoloji AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 30.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 24.09.2009

*Bu makale, 5. Ege Dermatoloji
Günleri Kongresi (7-11 Mayıs 2009,
Bodrum)'nde poster olarak
sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Meltem TÜRKMEN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dermatoloji AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
meltemturkmen@hotmail.com

ÖZET Kırk sekiz yaşında kadın hasta, bilateral palmar ve plantar alanlarda diffüz eritem, ödem ve özellikle basya maruz kalan alanlarda yüzeysel ülserasyonlar ve her iki el tırnaklarında onikoliz nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde altı yıl önce invaziv duktal meme karsinomu nedeniyle operasyon öyküsü olan hastanın, deri ve karaciğer metastazı nedeniyle beş aydır kapesitabin tedavisi aldığı, tedavinin beşinci siklusundan bir hafta sonra el ve ayaklarda lezyonlarının geliştiği öğrenildi. Hastaya klinik olarak “kapesitabine bağlı gelişen el-ayak sendromu” tanısı konuldu. Palmo-plantar eritrodizestezi sendromu olarak da adlandırılan el-ayak sendromu, el ve ayaklarda eritem, dizestezi ya da parestezi ve ödemle karakterize sıklıkla sitotoksik kemoterapötik ajanların alımını takiben gelişen bir ilaç reaksiyonudur. En sık neden olan ilaçlar arasında kapesitabin, 5-florourasil, erlotinib, sitarabin, doksorubisin, siklofosamid yer alır. Bu yan etki doz bağımlıdır ve bu nedenle kullanılacak ajanın dozunu sınırlandırmayı gerektirebilmektedir. Burada “kapesitabine bağlı gelişen el-ayak sendromu” tanısı alan bir olgu, bu hastalığa dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kapesitabin; ilaç aşırı duyarlılığı

ABSTRACT A 48-year-old woman presented with diffuse erythema, edema and ulcerations her palms and soles and onycholysis in her hands. She was operated for invasive ductal breast cancer, six years ago and she has been taken capecitabine therapy for 5 months because of skin and liver metastases. After fifth cycle of capecitabine therapy, her lesions appeared on her hand and foot. Clinically, she was diagnosed as “hand-foot syndrome”. Hand-foot syndrome, also known as palmar-plantar erythrodysesthesia is a drug reaction which is characterized by erythema, dysesthesia or paresthesia and edema on the palms and soles. It is strongly associated with cytotoxic chemotherapeutic agents. Capecitabine, 5-fluorouracil, erlotinib, cytarabine, doxorubicine, cyclophosphamide, are the most common drugs related with hand-foot syndrome. This side effect is dose-dependent and therefore can also be dose-limiting. Here a case of hand-foot syndrome induced by capecitabine is presented because of its typical clinical appearance and discussed on the basis of a literature review.

Key Words: Capecitabine; drug hypersensitivity

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(4):214-7

“Palmo-plantar eritrodizestezi sendromu” olarak da adlandırılan el-ayak sendromu, palmar ve plantar bölgelerde çeşitli derecelerde eritem, dizestezi ya da parestezi ve ödemle karakterize akut bir ilaç reaksiyonudur.^{1,2} Sitotoksik kemoterapötik ajanların alımını takiben gelişen gecikmiş tipte bir hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilmektedir.³ Bu reaksiyona en sık yol açan ilaçlar arasında kapesitabin, 5-florourasil (5-FU), erlotinib, sitarabin, doksorubisin, siklofosamid, hidroksiüre, vino-

relbin yer alır^{1,4}. Bu yan etki doza bağımlıdır ve bu nedenle kullanılacak ajanın dozunu sınırlandırmayı gerektirebilmektedir. Burada kapesitabin alınmasına bağlı el-ayak sendromu gelişen bir olgu kemoterapötik ajanların nadir görülen bu yan etkisine dikkat çekmek amacıyla sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Kırk sekiz yaşında kadın hasta, üç hafta önce el ve ayaklarda kızarıklık sonrası gelişen ağrılı, yüzeysel yaralar ve el-ayak tırnaklarında ayrılma şikâyetleri ile polikliniğimize başvurdu. Öz geçmişinden altı yıl önce invaziv duktal meme karsinomu nedeniyle opere olduğu, iki yıldır deri ve karaciğer metastazı nedeniyle izlendiği, yaklaşık beş aydır birer hafta ara ile iki haftalık sikluslar şeklinde beş siklus kapesitabin tedavisi aldığı, tedavinin beşinci siklusundan bir hafta sonra el ve ayaklarda lezyonlarının geliştiği öğrenildi. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Dermatolojik bakısında bilateral palmar ve plantar alanlarda yer yer deskuamasyonun izlendiği diffüz eritem ve ödem, plantar bölgede özellikle basıya maruz kalan alanlarda kanama



RESİM 1: Plantar alanlarda eritem, ödem ve ülserasyonlar.



RESİM 2: Plantar bölge bası alanlarında ülserasyonlar.



RESİM 3: Palmar bölgelerde eritem ve ödem.



RESİM 4: El tırnaklarında onikoliz

ve sızıntının izlendiği yüzeyinde ülserasyonlar gözlemlendi (Resim 1-3). Her iki el tırnaklarında distal onikoliz mevcuttu (Resim 4).

Laboratuvar incelemede tam kan sayımında hafif anemi saptandı (hemogloblin:11.7 g/dL, hematokrit: %36.1). Rutin biyokimya değerleri, tam idrar analizi, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein normal sınırlardaydı. Ayak parmak distalindeki ülserasyonlardan alınan örneğin bakteriyolojik kültüründe üreme saptanmadı. İç Hastalıkları Medikal Onkoloji Bilim Dalı ile konsülte edilerek almakta olduğu kapesitabin tedavisi sonlandırıldı. Lezyonlarına yönelik olarak potasyum permanganat banyosu (1/10 000 dilüsyonda), 500mg/gün piridoksin, epitelizan ve nemlendirici tedavi başlandı. Tedavi ile eritemde solma, yanma ve ağrı yakınmalarında azalma ile ikinci haftanın sonunda lezyonların epitelize olduğu gözlemlendi. Üç aylık izlemde reaktivasyon saptanmadı.

TARTIŞMA

Kapesitabin özellikle metastatik kolorektal ve meme kanserleri tedavisinde oral yolla kullanılan bir 5-FU ön ilacıdır.⁵ İlaç, tümör dokusunda bulunan timidin fosforilaz enzimi ile aktif düzeyde 5-FU üretimine neden olur.⁶ Sık gözlenen ve doz sınırlandırmayı gerektiren yan etkileri arasında hiperbilirubinemi, diyare ve el-ayak sendromu yer alır.⁷ Diğer yan etkileri ise kemik iliği süpresyonu, halsizlik, bulantı-kusma ve karın ağrısıdır.⁸ Dermatolojik yan etkileri olarak belirtilen hiperpigmentasyon ve onikoliz, kapesitabine bağlı tek başına gelişebildiği gibi, el-ayak sendromunun bir komponenti olarak da karşımıza çıkabilmektedir.⁹ ¹¹ Kapesitabin tedavisi alanlarda el-ayak sendromu görülme sıklığı %10-50.7 arasında değişmektedir.^{2,9,12} Genellikle tedavinin ikinci siklusan sonra görülen gecikmiş bir yan etkidir.¹³ Olgumuzda ise tedavinin beşinci siklusu sonrası gelişmiştir.

El-ayak sendromu, palmo-plantar bölgelerde yanma ve hassasiyetin izlendiği 3-4 günlük bir prodromal dönemin ardından özellikle parmakların lateral kısımlarında, tenar ve hipotenar bölgeler üzerinde, simetrik, keskin sınırlı, eritemli ödemli plaklarla başlar.¹⁴ Eller ayaklara göre daha sık tutulur, bazı hastalarda ise sadece el tutulumu görülebilir. Etkilenen bölge dışında eritem sık görülen bir klinik durum olmamasına karşın, boyun gövde ya

da ekstremitelerde morbiliform döküntüler akral semptomlara eşlik edebilir.¹⁵ El-ayak sendromu hayatı tehdit edici bir durum değildir ancak ülserasyonlar, kanama, ödem ve ağrı nedeniyle fonksiyon kısıtlılığına neden olup yaşam kalitesini bozabilen ve kullanılan ilacın dozunu sınırlandırmayı gerektiren bir hastalıktır. Diabetes mellitus gibi periferik dolaşım bozukluğu yaratabilen bir hastalık varlığında amputasyona sebep olacak kadar şiddetli seyreden el-ayak sendromu olguları da bildirilmiştir.^{16,17} Klinik şiddetine göre üç evreye ayrılır: Evre 1, normal fiziksel aktivitenin engellenmediği orta derecede dizestezi, eritem, ödemin gözlemlendiği evredir. Evre 2'de günlük aktivitelerin minimal derecede kısıtlandığı ağrılı eritem, ödem ve erozyonlar gözlenir. Evre 3 ise ayakta durmak, yürümek gibi günlük aktivitelerin ciddi derecede kısıtlandığı şiddetli ağrı, deskuamasyon, bül ve ülserlerle karakterize evredir.^{6,14} Bizim olgumuzda ise bu semptomların hepsi mevcuttu ve bu nedenle evre 3 olarak değerlendirildi.

El-ayak sendromunun patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Patogenez ile ilgili en çok kabul edilen hipotez, kemoterapötik ajanların epitel hücreleri üzerindeki direkt sitotoksik etkisidir.^{12,14} Lezyonların el ve ayaklara yerleşimi ise bu alanlardaki dermal mikro-kapillerin günlük travmalar ile hasarlanması sonucu ortama salınan kemoterapötiklerin inflamatuvar bir prosese neden olarak bu bölgelerde özellikle artmış siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonuna yol açmaları ile açıklanmaktadır.¹⁷ Diğer bir hipoteze göre ise, kemoterapötik ilaçların ve metabolitlerinin konsantrasyonu ektrin ter bezlerinden zengin palmo-plantar alanlarda artarak sitotoksik etkilerini bu bölgelerde göstermektedir.^{3,18} El-ayak sendromunun, 5-FU ve kapesitabinin katabolik yolunda rol oynayan dihidropirimidin dehidrogenaz enzim eksiliği olanlarda daha sık geliştiği ve daha agresif seyrettiği gözlenmiştir.^{17,18}

İlacın dozunun düşürülmesi ya da ilacın kesilmesi ile semptomlarda hızlı bir gerileme görülür. Tedavi seçenekleri arasında oral piridoksin, topikal nemlendirici ve epitelizanlar, antiseptik pansumanlar, sistemik asetil salisilik asit, topikal takrolimus, topikal %99 dimetilsülfoksit, oral ya da

topikal steroidler yer almaktadır.^{2,5,6,19-22} Metastatik kolorektal kanserli 67 hasta ile yapılan bir çalışmada COX-2 inhibitörleri ile bu sendromun hem insidansının hem de klinik şiddetinin azaldığı tespit edilmiştir.^{2,23}

Yeni ilaçlar, özellikle kemoterapötikler, geliştirildikçe alışılmadık yeni yan etkilerin de görül-

mesi doğal bir süreçtir. Bu açıdan bakıldığında, klasik ilaç yan etkileri arasında sayılmayan, ama yeni kemoterapötiklerin nadir olmayan, doza bağımlı yan etkilerinden birisi olan “el-ayak sendromu”, bilinmesi gereken bir ilaç yan etkisidir. Sendromun erken tanınması hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Elasmr SA, Saad ED, Hoff PM. Case report: hand-foot syndrome induced by the oral fluoropyrimidine S-1. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(4):172-4.
2. Uslu G, Karaman G, Uslu M, Şavk E, Şendur N, Meydan N. [Hand-foot Syndrome due to capecitabine therapy: case report]. *Turkderm* 2006; 40(3):105-7.
3. Baack BR, Burgdorf WHC. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(3):457-61.
4. Janusch M, Fisher M, Marsch W, Holzhausen HJ, Kegel T, Helmbold P. The hand-foot syndrome-a frequent secondary manifestation in antineoplastic chemotherapy. *Eur J Dermatol* 2006;16(5):494-9.
5. Gökmen E. [Chemotherapy in breast cancer]. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2008;1(1):60-7.
6. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004;8(Suppl 1):S31-40.
7. Lee SD, Kim HJ, Hwang SJ, Kim YJ, Nam SH, Kim BS. Hand-foot syndrome with scleroderma-like change induced by the oral capecitabine: A Case Report. *Korean J Intern Med* 2007;22(2):109-12.
8. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al.; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13(4):566-75.
9. Maino KL, Norwood C, Stashower ME. Onycholysis with the appearance of a “sunset” secondary to capecitabine. *Cutis* 2003;72(3):234-6.
10. Vázquez-Bayo C, Rodríguez-Bujaldón AL, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M, Moreno-Giménez JC. [Capecitabine-induced hyperpigmentation.] *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(7):491-3.
11. Tavares-Bello R. Capecitabine-induced hand-foot syndrome and cutaneous hyperpigmentation in an elderly vitiligo patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(10):1434-5.
12. Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single institution experience. *Cancer Invest* 2002; 20(1):3-10.
13. Budman DR. Capecitabine. *Invest New Drugs* 2000;18(4):355-63.
14. Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):225-34.
15. Goutos I, Kaniourou-Larai M, Dziewulski P. Hand-foot syndrome-an unusual case of planar pathology presenting to a burns unit. *J Burn Care Res* 2009;30(3):529-32.
16. Saif MW, Sandoval A. Atypical hand-and-foot syndrome in an African American patient treated with capecitabine with normal DPD activity: is there an ethnic disparity? *Cutan Ocul Toxicol* 2008;27(4):311-5.
17. Wilkes GM, Doyle D. Palmar-plantar erythrodysesthesia. *Clin J Oncol Nurs* 2005;9(1):103-6.
18. Saif MW, Elfiky A, Diasio R. Hand-foot syndrome variant in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient treated with capecitabine. *Clin Colorect Cancer* 2006;6(3):219-23.
19. Gerbrecht B. Current Canadian experience with capecitabine: partnering with patients to optimize therapy. *Cancer Nursing* 2003;26(2):161-7.
20. Cocco M, Pardini S, Podda L, Fozza C. Prompt recovery of chemotherapy associated Hand-Foot syndrome treated with acetylsalicylic acid in two patients with Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2009(2);82:164.
21. Lopez AM, Wallace L, Dorr RT, Koff M, Hersh EM, Alberts DS. Topical DMSO treatment for pegylated liposomal doxorubicin-induced palmar-plantar erythrodysesthesia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;44(4):303-6.
22. Hoff PM, Valero V, Ibrahim M, Willey J, Hortobagyi GN. Hand-foot syndrome following prolonged infusion of high doses of vinorelbine. *Cancer* 1998;82(5):965-9.
23. Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002;16(12):31-7.