

## Bibliografía

1. Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH. A new trisomic syndrome. *Lancet*. 1960;1:787-90.
2. Warkany J, Passarge E, Smith LB. Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child*. 1966;112:502-17.
3. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003;111:777-84.
4. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet*. 1985;27:59-61.
5. Jones KL. Trisomy 18 syndrome. En: Jones KL, editor. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: Saunders;1997. p. 16-7.
6. Petek E, Pertl B, Tschernigg M, Bauer M, Mayr J, Wagner K, et al. Characterisation of a 19-year-old «long-term survivor» with Edwards syndrome. *Genet Couns*. 2003;14:239-44.

## Toxicodermia inducida por sorafenib

D. Velázquez<sup>a</sup>, P. de la Cueva<sup>b</sup>, P. Zamberk<sup>a</sup> y P. Lázaro<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. España.

*Sr. Director:*

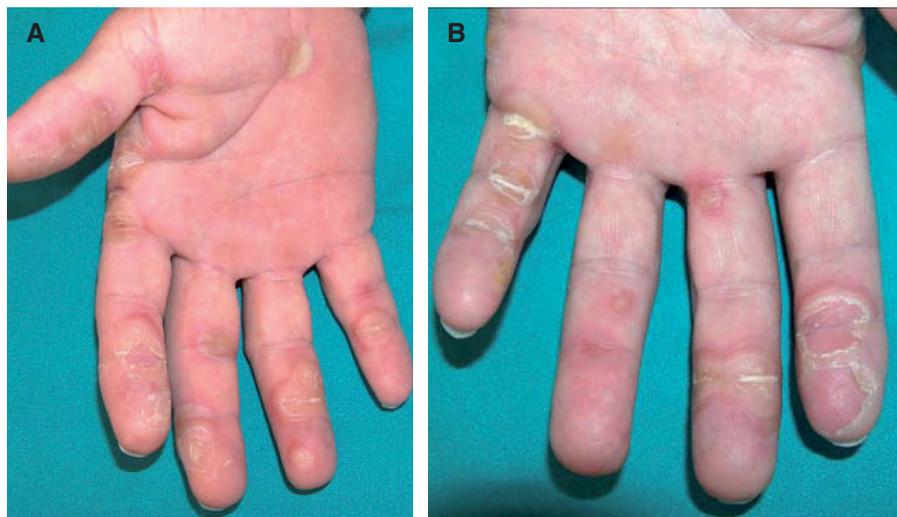
El sorafenib es un fármaco de reciente aparición, de administración oral, que pertenece a la familia de los inhibidores de la tirosín-kinasa y que ha demostrado alta efectividad en el tratamiento de carcinomas avanzados de células renales o hepatocelulares<sup>1</sup>. Actualmente está en estudio también para el tratamiento de otros tumores, como el melanoma metastático o el carcinoma papilar de tiroides<sup>2</sup>. Pero al igual que el resto de fármacos quimioterápicos, el sorafenib no está exento de efectos secundarios, tanto sistémicos como cutáneos. Más de un 93 % de los pacientes en tratamiento con sorafenib en monoterapia van a padecer algún tipo de reacción cutánea.

Presentamos el caso de un varón de 53 años, diagnosticado de carcinoma hepatocelular secundario a hepatopatía crónica por el virus de la hepatitis C, que inicia tratamiento con sorafenib a dosis de 400 mg dos veces al día. Tras dos semanas de tratamiento, el paciente comienza con le-

siones cutáneas en palmas y posteriormente en plantas, levemente dolorosas, sin clínica neurológica asociada. A la exploración física se observan pápulas y placas, algunas en forma de diana, edematosas, descamativas, localizadas en palmas, cara palmar de los dedos y las plantas de los pies (fig. 1).

En el estudio histológico tomado de una lesión palmar se observa una epidermis con una gruesa capa córnea ortokeratósica, observándose por debajo de la misma una extensa zona de paraqueratosis y notable acantosis irregular. Se identifican ocasionales queratinocitos necróticos, sin imágenes de degeneración vacuolar de la capa basal. En la dermis los vasos sanguíneos más superficiales están dilatados y se acompañan de un leve infiltrado celular de linfocitos e histiocitos (figs. 2 y 3).

Dada la clínica del paciente y su relación temporal tras iniciar tratamiento con sorafenib, se decidió instaurar tratamiento sintomático con corticoides tópicos y reduc-



**Figura 1.** Pápulas y placas edematosas, descamativas, que de forma simétrica afectan palmas y plantas.

ción a mitad de dosis del fármaco, con buena evolución y resolución progresiva de las lesiones cutáneas.

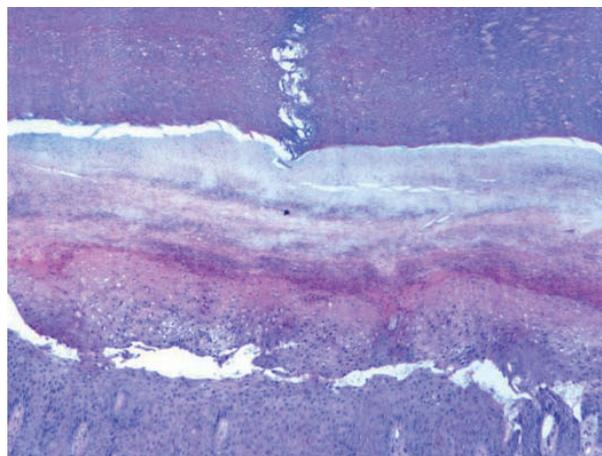
En forma de pequeñas moléculas o de anticuerpos monoclonales, el sorafenib bloquea la actividad de distintas estructuras de la tirosín-quinasa, retrasando la progresión de múltiples tumores sólidos y del melanoma metastático. Se administra por vía oral, a dosis de 400 mg dos veces al día. Pero su actividad no se limita solo al ámbito tumoral, se asocia, con frecuencia, a diversas reacciones adversas como hipertensión, astenia, anorexia, diarrea o trastornos cutáneos. Más de un 93 % de los pacientes en tratamiento en monoterapia con sorafenib va a presentar reacciones adversas cutáneas, siendo frecuentes la alopecia (hasta en un 23 % de los casos), la estomatitis (12-35 %), la xerosis (11-23 %) o la erupción eritematodescamativa facial similar a la dermatitis seborreica (hasta en un 2 % de los casos)<sup>3</sup>.

Se han descrito también casos de hemorragias subungueales en astilla, vasculitis leucocitoclástica<sup>4</sup>, eritema exudativo multiforme<sup>5</sup> o queratoacantomas<sup>6</sup>. Pero sin duda la reacción cutánea más frecuente con este fármaco es el síndrome de mano-pie, que aparece hasta en un 62 % de los casos<sup>5</sup>.

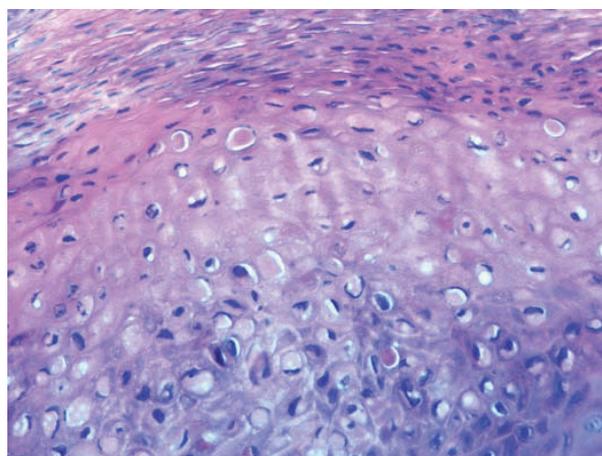
Definimos dicho síndrome como una reacción cutánea, rara vez dolorosa o asociada a parestesias, a veces ampollosa, que aparece entre el 22-62 % de los pacientes en tratamiento con sorafenib<sup>7</sup>. Clínicamente se manifiesta en forma de placas eritematosas, edematosas, asociadas a hiperqueratosis y descamación, distribuidas de forma simétrica en palmas y plantas, pudiendo afectar otras localizaciones, como caras laterales de los dedos o región periungueal<sup>2</sup>. Suelen aparecer tras 2-4 semanas de haber iniciado el tratamiento, siendo lesiones dosis dependientes, que desaparecerán rápidamente tras la suspensión del tratamiento<sup>2</sup>.

Su etiopatogenia es desconocida, pero el hecho de que sea una reacción dosis dependiente sugiere que se trate de un efecto tóxico directo sobre los queratinocitos de la piel, aunque estos no expresen VEGFR, receptor diana del sorafenib<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista histológico se observa, en la epidermis, una hiperqueratosis ortoqueratósica, con importante paraqueratosis en el estrato córneo, y marcada hiperplasia epidérmica irregular, con focos de hipergranulosis. Existe importante edema intercelular, con exocitosis de linfocitos entre la epidermis hiperplásica. En dermis papilar se observa un edema moderado, con infiltrado linfocitario perivascular superficial<sup>1</sup>. El diagnóstico diferencial debe realizarse fundamentalmente con la eritrodiestesia palmo-plantar causada por otros agentes quimioterápicos, como la citarabina, el fluorouracilo, la capecitabina o la doxorubicina, donde las lesiones tienden a ser más extensas, asociadas a parestesias y dolor, y con hallazgos histológicos característicos<sup>8</sup>. Así, además de hiperqueratosis y paraqueratosis en el estrato córneo, se observan también espongirosis y células apoptóticas en la epidermis, asociado



**Figura 2.** Epidermis con una gruesa capa córnea ortoqueratósica, y por debajo de la misma, extensa zona de paraqueratosis y notable acantosis irregular. Hematoxilina-eosina,  $\times 100$ .



**Figura 3.** Ocasionales queratinocitos necróticos, sin imágenes de degeneración vacuolar de la capa basal. Hematoxilina-eosina,  $\times 400$ .

a degeneración vacuolar de la capa basal y un infiltrado linfocitario perivascular en dermis media<sup>9</sup>.

El tratamiento consiste o bien en la reducción de dosis, o bien en la suspensión del fármaco durante una o dos semanas<sup>2</sup>. Distintos estudios concluyen que, al igual que ocurre con otros quimioterápicos como los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, la aparición de lesiones cutáneas asociadas al empleo de sorafenib podrían correlacionarse con una mayor respuesta al fármaco<sup>10</sup>.

En conclusión, nuestro paciente presentó unas lesiones palmoplantares edematosas, hiperqueratósicas y poco dolorosas similares a las descritas en el síndrome de mano-pie, tras tratamiento con sorafenib. La correlación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de las lesiones, el estudio histológico (típico aunque no patogno-

mónico) y la mejoría clínica tras la disminución de la dosis confirman la sospecha clínica, y coinciden con lo descrito por otros autores.

Correspondencia:  
Diana Velázquez.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
C/ Doctor Esquerdo, 46.  
28007 Madrid. España.  
diana\_velazquez@yahoo.es

#### Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Beldner M, Jacobson M, Burges GE, Dewaat D, Maize JC, Chaudhary UB. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. *Oncologist*. 2007;12:1178-82.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol*. 2005;6:491-500.
- Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, Kaye SB, Rosner GL, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:1-8.
- Chung NM, Gutiérrez M, Turner ML. Leukocytoclastic vasculitis masquerading as hand-foot syndrome in a patient treated with sorafenib. *Arch Dermatol*. 2006;142:1510-1.
- MacGregor JL, Silvers DN, Grossman ME, Sherman WH. Sorafenib-induced erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:527-8.
- Kong HH, Cowen EW, Azad NS, Dahut W, Gutiérrez M, Turner ML. Keratoacanthomas associated with sorafenib therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:171-2.
- Awada A, Hendlitz A, Gil T, Bartholomeus S, Mano M, de Valeriola C, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Br J Cancer*. 2005;92:1855-61.
- Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:281-90.
- Gordon KB, Tajuddin A, Guitart J, Kuzel TM, Eramo LR, VonRoenn J. Hand-foot syndrome associated with liposome-encapsulated doxorubicin therapy. *Cancer*. 1995;75: 2169-73.
- Strumberg D, Awada A, Hirte H, Clark JW, Seeber S, Piccart P, et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumors: is rash associated with treatment outcome? *Eur J Cancer*. 2006; 42:548-56.

## Sífilis secundaria nodular

**P. Hernández-Bel, J. López, J.L. Sánchez y V. Alegre**

Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

*Sr. Director:*

La reducción del número de casos de sífilis observados desde la llegada de los antibióticos ha disminuido el cono-

cimiento de esta entidad. Sin embargo, «La Gran Simuladora» permanece entre nosotros y es preciso mantener un alto grado de sospecha diagnóstica<sup>1</sup>. Además de las formas de presentación clínica habituales, pueden aparecer manifestaciones cutáneas extremadamente infrecuentes que dificultan su diagnóstico, como el caso que presentamos.

Un varón de 58 años de raza blanca, sin antecedentes personales de interés, consultó por una erupción asintomática en la cara y el tronco de 4 semanas de evolución (fig. 1). No refería astenia, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna ni otra sintomatología clínica. A la exploración física se apreciaba un varón de apariencia saludable, con múltiples nódulos indolores de consistencia firme y coloración rosada intensa de aproximadamente 1 cm de diámetro, localizados en la cara y el tronco. No existía ulceración de las lesiones. Las palmas, plantas y membranas mucosas estaban respetadas. El cabello y las uñas no mostraban alteraciones. Presentaba múltiples adenopatías indolores simétricas en la región cervical y axilar, pero no se evidenció hepato-esplenomegalia.



**Figura 1.** Lesiones nodulares asintomáticas en la cara.