

Reacción cutánea palmo-plantar secundaria a sorafenib

B. Echeverría, B. Llombart, R. Botella-Estrada y C. Guillén

Servicio de Dermatología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Sr. Director:

El sorafenib es un nuevo fármaco oral que actualmente está aprobado para el tratamiento del cáncer renal de células claras metastático y el hepatocarcinoma. Actúa por una parte inhibiendo receptores de tirosín cinasas implicados en la angiogénesis y la progresión tumoral, y por otra parte bloqueando la vía de la RAF cinasa. Se ha visto que hasta el 90% de los pacientes con este tratamiento desarrolla efectos secundarios dermatológicos, siendo muy común dentro de éstos la aparición de lesiones hiperqueratósicas en las zonas de presión de palmas y plantas, que en casos graves puede obligar a suspender la medicación^{1,2}.



Figura 1. Pápulas hiperqueratósicas amarillentas con halo eritematoso de distribución simétrica.

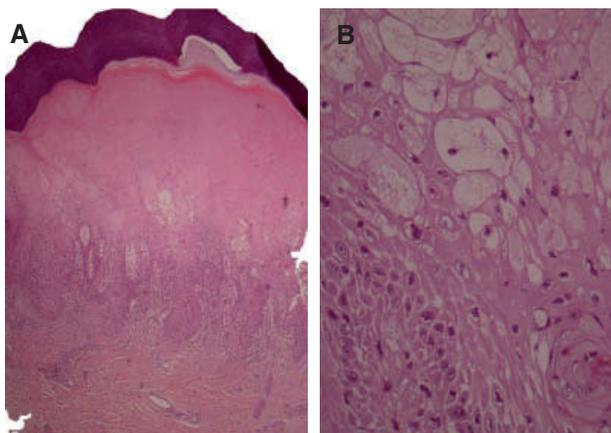


Figura 2. Degeneración vacuolar epidérmica (A) y detalle de las vesículas intra e intercitoplasmáticas secundarias a la progresiva espongirosis (B).

Se trata de un varón de 62 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, y carcinoma renal metastático en tratamiento con sorafenib a dosis de 400 mg dos veces al día desde hace 4 semanas. Consulta en nuestro Servicio de Dermatología por la aparición de unas lesiones muy dolorosas e invalidantes en las flexuras de los dedos y zonas interdigitales de las manos, de tres días de evolución (fig. 1).

En la exploración física se observaban placas hiperqueratósicas amarillentas con un halo eritematoso de distribución simétrica, que en algunas zonas adoptaban la morfología de ampollas tensas.

Se realizó una biopsia en sacabocados de 4 mm de una de las lesiones. La histología objetivó un infiltrado linfocitario perivascular y perianexial superficial sin rasgos atípicos que era mucho más abundante a nivel de la unión dermoepidérmica. La epidermis mostraba una marcada espongirosis, con formación de vesículas intracitoplasmáticas y degeneración vacuolar de los queratinocitos en los estratos más superiores (fig. 2).

Se pautó tratamiento tópico con pomada de propionato de clobetasol con desaparición de las molestias y las lesiones en dos semanas, sin necesidad de suspender el tratamiento oncológico.

El sorafenib es un nuevo tratamiento quimioterápico oral. Actúa inhibiendo diferentes receptores de cinasas, como son los factores de crecimiento endotelial 2 y 3, el factor de crecimiento plaquetar beta y el c-KIT, y bloqueando la vía del RAF¹⁻³. Actualmente se ha aprobado su uso para el carcinoma renal de células claras metastático y el hepatocarcinoma, y se está investigando su uso para el carcinoma de mama, el carcinoma no microcítico de pulmón y el melanoma.

Entre los efectos secundarios que con más frecuencia se producen se encuentran los dermatológicos, cuyo mecanismo patogénico en la actualidad no está del todo esclarecido.

La reacción cutánea palmo-plantar es uno de los efectos secundarios más comunes (30%)⁴. Ésta se caracteriza por la presencia de parestesias, algias, molestias e incluso imposibilidad para la deambulación o manipulación de objetos, seguidas de la aparición de placas hiperqueratósicas amarillentas en zonas de presión sobre todo palmares, aunque también plantares (tabla 1).

Clínicamente se asemeja a la eritrodisestesia palmo-plantar que generan otros tratamientos oncológicos como la capecitabina, la citarabina, la doxorubicina y el fluorouracilo^{5,6}. La diferencia radica en que la reacción producida por el so-

Tabla 1. Clasificación de la reacción cutánea palmo-plantar del *National Cancer Institute*

Grado de afectación	Descripción
Grado 1	Mínimos cambios o dermatitis sin dolor
Grado 2	Cambios cutáneos o dolor que no interfieren en la función
Grado 3	Dermatitis ulcerativa o cambios cutáneos con dolor e interferencia en la función

rafenib suele ser hiperqueratósica y localizada, se presenta en las zonas de presión y muestra grados leves de afectación, y la eritrodisestesia palmo-plantar no suele ser hiperqueratósica (excepto en fases crónicas), se distribuye de manera difusa y la afectación suele ser de mayor grado.

El sunitinib, que es un tratamiento de la misma familia que el sorafenib y que también actúa inhibiendo diversos receptores de cinasas implicados en la angiogénesis y la progresión tumoral, puede generar la misma reacción cutánea palmo-plantar.

A nivel histológico algunos autores han considerado como datos más relevantes la degeneración vacuolar de los queratinocitos, la presencia de cuerpos intracitoplasmáticos eosinófilos y la formación de ampollas en el estrato de Malpigio⁷.

En su mayor parte se trata de grados leves de afectación (grado 1/2), que responden a tratamientos tópicos con cremas emolientes de urea y ácido salicílico y corticoides de alta potencia, y ocasionalmente aparecen afectaciones graves (grados 3/4) que obligan a la reducción a la mitad de la dosis del tratamiento oncológico o a su suspensión temporal hasta conseguir la curación de las lesiones. La reintroducción del tratamiento generalmente no conlleva la reaparición de las mismas.

Otros efectos secundarios dermatológicos son la presencia de hemorragias subungueales en astilla asintomáticas (60%)² que se observan tanto en pacientes tratados con sorafenib como con sunitinib, la aparición de una erupción eritemato-descamativa facial (63%)¹, que se parece a un brote de dermatitis seborreica y que involuciona espontáneamente, el exantema con diferentes grados de afectación, la alopecia (27%)⁴, que puede repoblar durante el tratamiento o tras la suspensión, y la xerosis cutánea, sobre todo en los miembros inferiores (10-20%)².

Dada la gran frecuencia de los efectos secundarios dermatológicos y entre ellos la reacción cutánea palmo-plantar producida por este nuevo tratamiento oncológico, es importante conocerlos para prevenir su aparición indicando al paciente medidas higiénicas, así como ropa o calzado adecuado y, una vez aparecidas las lesiones, pautar el tratamiento tópico adecuado y si es necesario reducir o suspender temporalmente la medicación (tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones y tratamiento de la reacción cutánea palmo-plantar en función del grado de afectación

Afectación	Tratamiento
Medidas preventivas	Cremas emolientes y calzado amplio
Grado 1	Cremas emolientes y queratolíticas cuando exista hiperqueratosis
	Corticosteroides tópicos 2 veces al día si existe inflamación o eritema sin dolor
Grado 2	Cremas emolientes y queratolíticas y corticosteroides tópicos 2 veces al día
Grado 3	Disminución al 50% de la dosis o cese temporal del tratamiento con sorafenib junto con los tratamientos tópicos descritos

Correspondencia:
Begoña Echeverría García.
Servicio de Dermatología.
Instituto Valenciano de Oncología.
C/ Beltrán Báguena, 8.
46009 Valencia. España.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol.* 2008;144:886-92.
- Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:299-305.
- Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 2006;66:11851-8.
- Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor sorafenib. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:299-305.
- 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.
- Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmo plantar erythrodisesthesia («hand-foot») syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:225-34.
- Yang CH, Lin WC, Chuang CK, Chang YC, Pang ST, Lin YC, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol.* 2008;158:592-6.