

Queratodermia ampollar palmo-plantar

Bullous palmo-plantar keratoderma

María Belén Castaño¹, Débora Litvack², María Julia Blanzari³, Mónica Herrero⁴

¹ Residente de 1º año de Dermatología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

² Residente de 3º año de Dermatología, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

³ Residente de 3º año de Dermatología, Clínica Reina Fabiola y Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina

⁴ Anatomopatóloga de Planta del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
Servicio de Dermatología, Hospital Córdoba. Jefa de Servicio: Susana Pereyra

Contacto del autor: María Belén Castaño

E-mail: mbelen.castano@hotmail.com.ar

Correspondencia: Independencia 1103 1º A, CP 5000, Barrio Nueva Córdoba, Córdoba Capital, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 09/04/15

Fecha de trabajo aceptado: 14/12/15

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 42 años, con antecedentes personales patológicos de tumor renal de células claras en el riñón izquierdo. Nefrectomizado en noviembre de 2014. Se encuentra en tratamiento con sunitinib desde hace cuatro meses previo a la consulta. Concurrió a nuestro servicio por presentar lesiones hiperqueratósicas en ambos talones y en los bordes laterales de los pies, simétricas (Foto 1). Además presentaba en las palmas de ambas manos ampollas tensas y erosiones, acompañadas de hiperqueratosis (Foto 2). Tanto en las plantas como en las palmas las lesiones se acompañaban de dolor y ardor. Las lesiones que presentaba tenían dos meses de evolución. En el momento de la consulta no se constataban ampollas.

El estudio histológico con HE evidenció una epidermis con hiperqueratosis ortoqueratósica, acantosis regular, papilomatosis y moderada espongirosis. En dermis, se observó un infiltrado inflamatorio linfomonocitario perivascular (Fotos 3 y 4).

Se indicó clobetasol crema 0,05%, dos veces al día, por dos semanas y cuidados generales (hidratar la piel con emolientes, evitar agua caliente, mantener pies limpios y secos, usar de guantes y calzado adecuado, evitar los traumatismos y la fricción). Con buena evolución.



FOTO 1: Lesiones hiperqueratósicas en talones y bordes laterales de los pies, simétricas.



FOTO 2: Erosiones asociadas a hiperqueratosis.

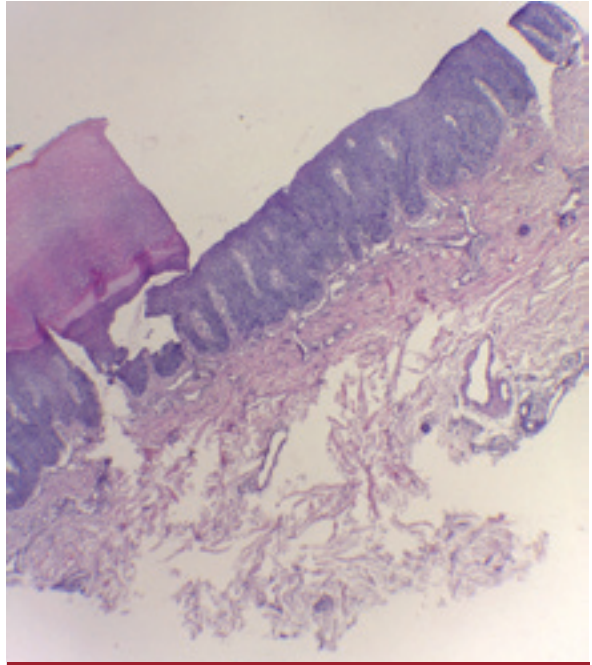


FOTO 3: Palma: capa córnea con hiperqueratosis ortoqueratósica. Epidermis hiperplásica con acantosis, ligera papilomatosis y elongación, y ensanchamiento de redes de crestas. Ligera vasoectasia en dermis papilar (HyE, 5x).

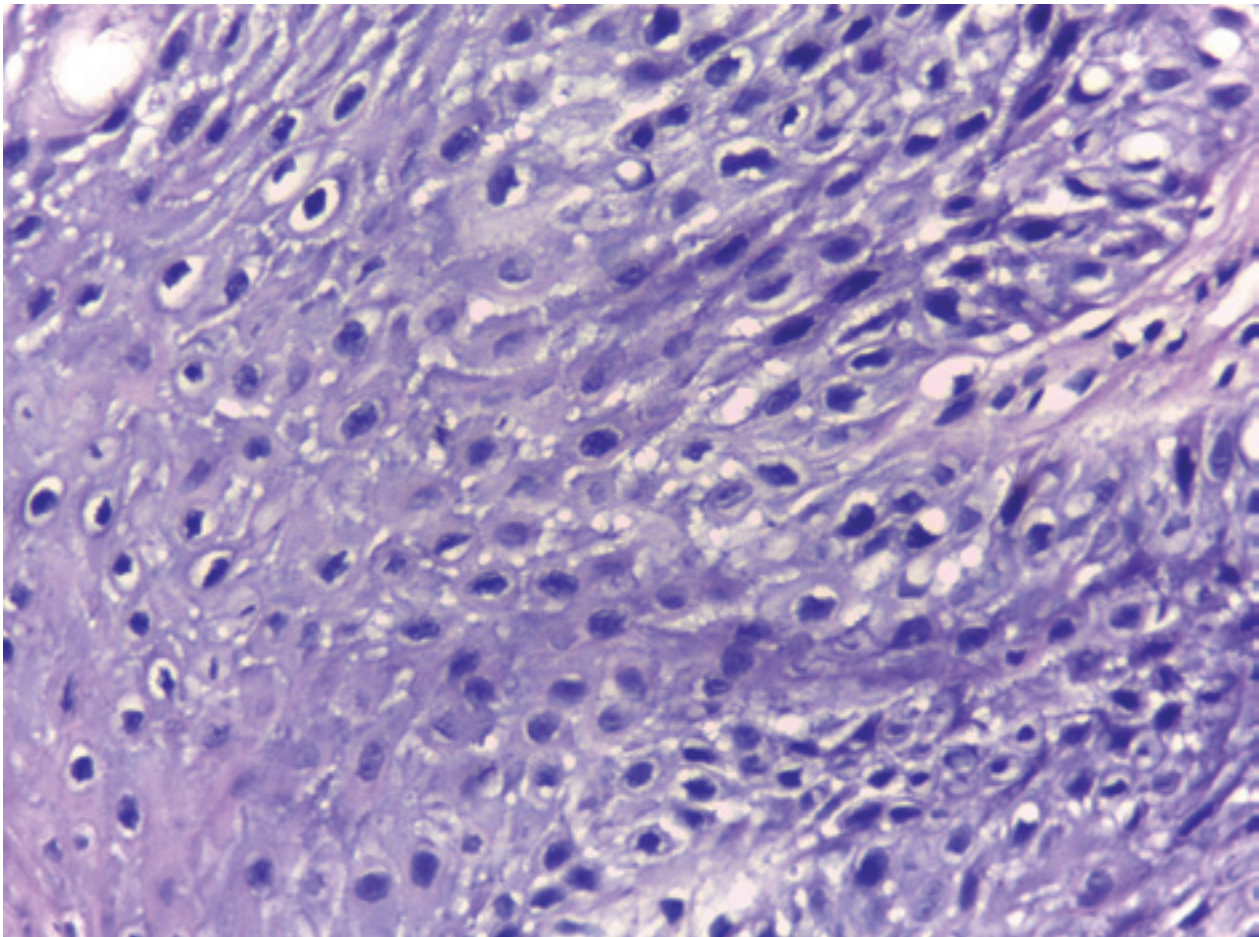


FOTO 4: Se destacan focos de espongiosis (HyE, 40x).

DIAGNÓSTICO

Síndrome mano-pie, secundario a tratamiento con sunitinib.

COMENTARIOS

El síndrome mano-pie es la reacción adversa cutánea más frecuente en los pacientes tratados con sunitinib (10-20%), por la cual en algunas ocasiones se llega a interrumpir la administración del fármaco ya que afecta la calidad de vida del paciente impidiendo que realice las actividades de su vida diaria¹.

El sunitinib es un fármaco de administración oral, inhibidor de los receptores tirosina kinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer. Se identificó como un inhibidor de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), de los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del receptor de factor de células madre (KIT), de la tirosin-kinasa 3 tipo Fms (FLT3), del factor estimulador de colonias (CSF-1R), y del receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET). Tiene una vida media de 40-60 horas. Se administra por vía oral en dosis de 50 mg/día durante cuatro semanas, seguido de un intervalo de descanso de dos semanas. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de los tumores avanzados del estroma gastrointestinal refractarios, tratamiento de carcinomas renales de células claras avanzado o metastásico y tumores neuroendocrinos pancreáticos no resecables o metastásicos^{1,2}.

Otras reacciones adversas cutáneas asociadas son: rash papulopustular, prurito, úlceras cutáneas, xerosis, despigmentación de faneras, coloración de la piel, alopecia, hemorragia subungueal, erupciones exantemáticas, fototoxicidad. Se manifiestan entre la tercera y cuarta semana del tratamiento, son dosis dependiente y mejoran al suspender el fármaco^{3,4}.

Las lesiones del síndrome mano-pie se presentan como placas eritematosas, dolorosas, algunas hiperqueratósicas, delimitadas, pudiendo llegar a ser inflamatorias, localizadas en palmas y plantas, bilaterales y a veces simétricas. Pueden estar rodeadas por un halo eritematoso y es posible que las lesiones evolucionen a ampollas. Presentan predilección por las zonas de fricción y de microtraumatismos crónicos¹.

Según Robert y Sibaud no se conoce el mecanismo exacto mediante el cual se produce este síndrome, si bien algunos estudios apuntan a una respuesta inmunomoduladora del fármaco o a un efecto tóxico directo en los queratinocitos basales. La inhibición mixta de los receptores VEGF y PDGF podría interferir con los mecanismos fi-

siológicos que rigen la reparación de los vasos dérmicos, después de los traumatismos diarios reiterados¹.

En el estudio histológico las principales anomalías constatadas son necrosis queratinocitaria y/o degeneración vacuolar horizontal, asociado o no a acantosis, espongiosis, exocitosis, dilatación de vasos dérmicos con infiltrado linfocitario perivascular¹.

El síndrome mano-pie puede dividirse en tres grados^{1,3,5}:

- *Grado I, leve:* cambios mínimos en la piel (eritema), sin dolor. No está indicado cambiar la dosis del fármaco. La conducta se basa en medidas generales, evitar agua caliente, mantener pies limpios y secos, calzado adecuado, tratamiento con podología para quitar áreas hiperqueratósicas preexistentes, evitar los traumatismos y la fricción, mantener una buena hidratación palmo-plantar, emolientes y queratolíticos (urea al 20-40%, o ácido salicílico al 6%), citar al paciente con frecuencia para realizar controles.

- *Grado II, moderado:* a los cambios del grado I se suman descamación, ampollas, edema o hiperqueratosis, las lesiones son dolorosas, limitan las actividades instrumentales de la vida diaria. En este grado se encontraba nuestro paciente. En estos casos, debe tenerse en cuenta la disminución del 50% de la dosis dada hasta mejorar a grado I el síndrome mano-pie por 7 a 28 días. El tratamiento se hará con analgésicos tópicos (lidocaína 2%), si la función renal es normal podrán darse AINEs. Corticoides tópicos de alta potencia en lesiones dos veces al día y medidas generales.

- *Grado III, severo:* cambios severos en la piel con dolor, que limitan las actividades indispensables de la vida diaria. En este grado se deberá suspender el fármaco hasta la remisión completa de las lesiones y reanudar con el 50% de la dosis completa. Además deben mantenerse las medidas que se toman en los grados I y II.

Santamarina, *et ál.* postulan que la suspensión del fármaco o la reducción de la dosis, asociado al tratamiento sintomático apropiado, permiten la resolución de las lesiones sin complicaciones en la mayor parte de los pacientes⁶.

Motivaron la publicación la demostración de un caso en el cual se observó una reacción adversa cutánea asociada a sunitinib, fármaco antineoplásico que se encuentra en uso creciente. En el caso presentado el paciente comenzó con las manifestaciones cutáneas a los dos meses de iniciado el tratamiento y evolucionó favorablemente con medidas generales y corticoides tópicos de alta potencia. Es importante educar al paciente para prevenir el síndrome mano-pie y mantener un enfoque multidisciplinario (oncólogo-dermatólogo-podólogo)

para comenzar un tratamiento precoz cuando aparecen las lesiones para evitar la interrupción del tratamiento antineoplásico y la afectación de las actividades de la vida cotidiana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chevreau C, Sibaud V. Terapias dirigidas antiangiogénicas. Robert C, Sibaud V. Una nueva dermatología. Manifestaciones cutáneas de las terapias dirigidas anticancerosas. Editions Privat. Estados Unidos. 2010: 41-57.
2. Ara M, Pastushenko E. Fármacos antiangiogénicos y piel: efectos cutáneos adversos de sorafenib, sunitinib y bevacizumab. *Actas Dermosifiliográficas* 2014; 105: 900-912.
3. Ishak RS, Abi Aad S, Kyei A, Farhat F. Cutaneous manifestations of anti-angiogenic therapy in oncology: review with focus on VEGF inhibitors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014; 90 152-164.
4. Falle E, Bondon Guitton E, Abbal P, Mantastrue J. Spontaneous reporting of serious cutaneous reactions with protein kinase inhibitors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013. 69:1819-1826.
5. Lacouture M, Wu S, Robert C, Atkins M, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *The Oncologist*, 2008; 13: 1001-1011.
6. Santamarina M, Rothlin A, Meik S, López K, et al. Manifestaciones dermatológicas secundarias al tratamiento con sorafenib: presentación de dos casos. *Dermatol. Argent.* 20013, 19, 39-43.