

## Erupción simulando pápulas de Gottron inducida por sunitinib

### Gottron-Like Papules Induced by Sunitinib

Sr. Director:

El sunitinib (Sutent®) es un inhibidor de la vía de las quinasas (IQ) que actúa sobre la angiogénesis y sobre la proliferación celular. Este agente antineoplásico está asociado a varios efectos secundarios leves que incluyen diarrea, náuseas, fatiga e hipertensión, así como a numerosas manifestaciones cutáneas<sup>1-4</sup>. Entre estas últimas no se encuentran, sin embargo, el desarrollo de lesiones que asemejan a las típicas pápulas de Gottron de una dermatomiositis que se resuelven tras la disminución o retirada del sunitinib.

Un varón de 73 años, diagnosticado de cáncer renal metastático, estaba en tratamiento con sunitinib oral (Sutent®) en monoterapia desde hacía 4 años, a dosis de 37,5 mg/ día, con un aceptable control de la enfermedad. El paciente fue remitido a nuestro departamento para la valoración de una dermatosis eritemato-violácea asintomática, discretamente indurada, confluyente y bilateral, dolorosa, que mostraba una mayor intensidad sobre el tegumento de las articulaciones metacarpofalángicas y, en menor medida, interfalángicas. Este proceso inflamatorio se extendía con un patrón lineal siguiendo el trayecto de los tendones extensores de las manos y los pies (fig. 1A y B). De forma llamativa, la región palmar de las manos y plantar de los pies estaban completamente indemnes.

En el examen físico el paciente no mostró fiebre, artralgia, ni ningún otro síntoma cutáneo y/ o sistémico característico de dermatomiositis. La analítica de sangre general, que incluyó determinación de ANA, ENA, Anti Jo1, Anti Mi2, así como CPK y aldolasa, no mostró alteraciones significativas.

Ante la sospecha de una posible relación con la ingesta del sunitinib se realizó un *punch*-biopsia de una de las zonas más infiltradas localizadas en la piel de una de las articulaciones interfalángicas. El estudio histopatológico de la pieza permitió comprobar cambios microscópicos similares a aquellos que comúnmente se observan en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos citotóxicos, que incluyen la presencia de queratinocitos necróticos con pérdida de la polarización, múltiples mitosis en la membrana basal y

suprabasal y la existencia de un discreto infiltrado linfocítico intraepidérmico y perivascular superficial. Lo más llamativo fue el hecho de que el tercio inferior de la epidermis mostró múltiples queratinocitos engrosados con un citoplasma eosinofílico y edematoso, con núcleos hiper cromáticos y nucleolos prominentes, acompañados de espongirosis, que generaba un patrón «pseudoestratificado» (fig. 2A y B). Otro dato histopatológico de interés fue la presencia de cambios en los ductos ecrinos, compatibles con siringometaplasia escamosa ecrina (fig. 2C y D). Este fenómeno, basado en nuestra experiencia, es un hallazgo usual en pacientes tratados con fármacos inhibidores de quinasas.

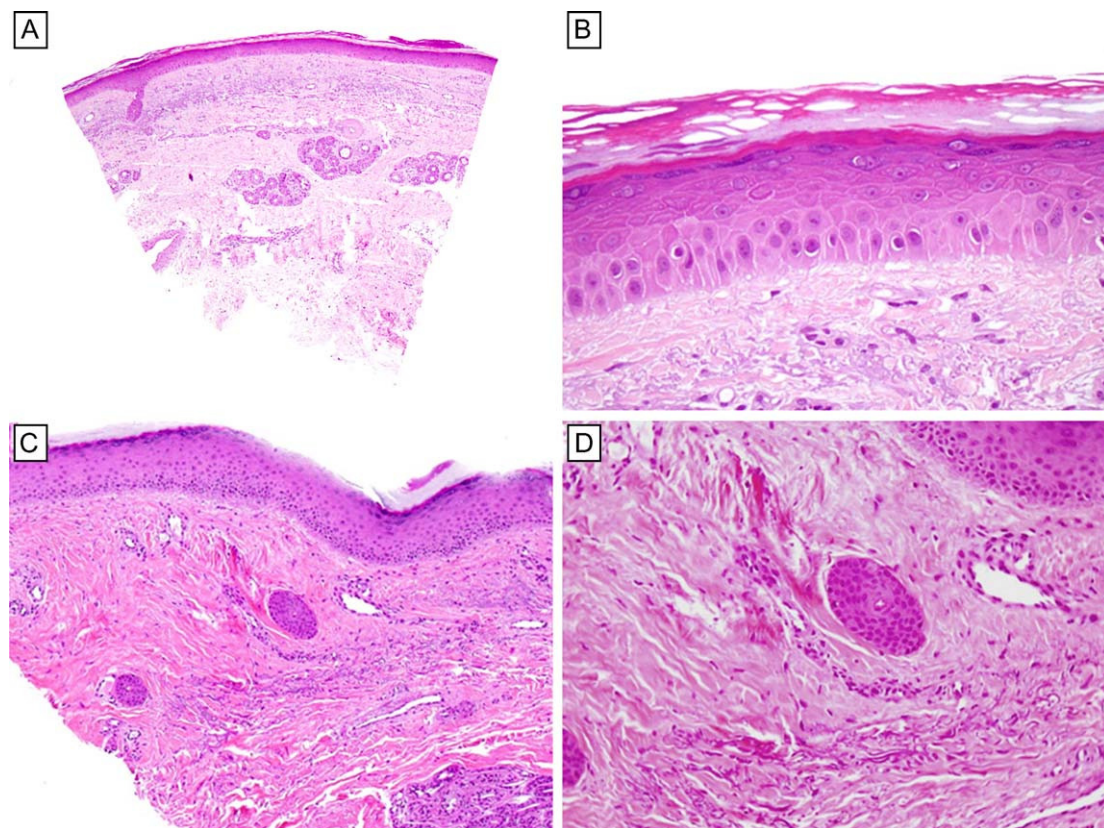
Ante la sospecha clínica e histológica de toxicodermia cutánea por sunitinib se decidió, de forma consensuada con el oncólogo, la suspensión de este fármaco. Desde ese momento las lesiones comenzaron a involucionar, con resolución de las mismas tras tres meses de la retirada de sunitinib.

Seis meses más tarde, y debido a una recaída de la enfermedad neoplásica, el fármaco fue reintroducido. A los tres meses de su nueva administración el paciente sufrió una recidiva de las lesiones cutáneas, siguiendo el mismo patrón clínico previamente comentado. Debido a la intensa molestia percibida por el paciente, que le impedía llevar a cabo una actividad diaria normal y que incluso no le permitía conciliar el sueño, se procedió a la reducción de un 15% en la dosis total del fármaco, lo que permitió controlar la sintomatología del proceso.

El sunitinib es un IQ oral que actúa sobre diversos receptores, que incluyen el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1 y 3, el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa, el receptor de factor estimulante de colonias 1 y el receptor del factor neurotrópico derivado de la línea celular glial. De la misma forma actúan bloqueando la expresión de diversas proteínas, entre las que destacan las proteínas KIT /CD117 y Flt-3<sup>4,5</sup>. Las indicaciones aprobadas de este fármaco en la actualidad incluyen aquellos casos de tumores estromales gastrointestinales (GIST) resistentes al tratamiento con imatinib y el cáncer renal metastático<sup>4,5</sup>. La reacción cutánea mano-pie y la estomatitis son los dos cuadros cutáneos adversos más importantes relacionados con la ingesta de este fármaco antineoplásico, describiéndose en el 36% de los casos<sup>1-6</sup>. La reacción mano-pie se caracteriza por el desarrollo de placas eritemato-descamativas que progresivamente desarrollan una gruesa capa de queratina en su superficie, a modo de callosidad<sup>6</sup>. Estas lesiones aparecen de forma



**Figura 1** A y B. Eritema violáceo no pruriginoso, bilateral y confluyente, que afecta a la piel localizada principalmente sobre las articulaciones metacarpofalángicas.



**Figura 2** A. Presencia de queratinocitos con pérdida de la polarización y múltiples mitosis en la capa basal y suprabasal epidérmica, junto con la existencia de un infiltrado linfocitario intraepidérmico y perivasculares superficiales (hematoxilina-eosina; x25). B. Múltiples queratinocitos con citoplasma eosinofílico y edematoso y núcleo hiperclomático, con nucleolo prominente, organizados en un patrón «pseudoestratificado» en el tercio inferior de la epidermis (hematoxilina-eosina; x 100). C y D. Presencia de cambios en los ductos dérmicos ecresivos compatibles con siringometaplasia escamosa ecresiva (hematoxilina-eosina; C: x25; D: x100).

característica en zonas de presión de las palmas y de las plantas, y en ocasiones asocian lesiones en el dorso de los dedos. En nuestro caso las regiones palmares y plantares se encontraban completamente respetadas.

Otros eventos cutáneos secundarios a este medicamento incluyen, ordenados de mayor a menor frecuencia, hinchazón facial, discoloración amarillenta, despigmentación del pelo, hemorragias subungueales en astilla, erupción eritematosa en el tronco, alopecia, erupción facial acneiforme y disestesia en el cuero cabelludo<sup>1-4</sup>.

Describimos el caso de un exantema crónico con un patrón clínico semejante a pápulas de Gottron, que se consideran un hallazgo característico de la dermatomiositis. La ausencia de síntomas sistémicos, otras lesiones cutáneas y alteraciones séricas, así como los hallazgos histológicos descritos previamente, apoyan el papel del sunitinib como agente etiológico del cuadro cutáneo. Este patrón que simula a la dermatomiositis ha sido descrito previamente en pacientes sometidos a terapia con hidroxiurea durante un largo período de tiempo<sup>7</sup>.

Es importante reconocer las diferentes reacciones cutáneas adversas relacionadas con este fármaco, debido al incremento de su uso a largo plazo en el manejo de enfermedades oncológicas.

## Bibliografía

1. Lacouture ME, Reilly LM, Gerami P, Guitart J. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann Oncol.* 2008;19:1955–61.
2. 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.
3. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Support Care Cancer.* 2008;16:557–66.
4. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:545–70.
5. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol.* 2007;25:884–96.
6. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol.* 2009;161:1045–51.
7. Martorell-Calatayud A, Requena C, Nagore-Enguános E, Guillén-Barona C. Úlceras dolorosas múltiples en la pierna resistentes al tratamiento asociadas a lesiones “dermatomiositis-like” en las articulaciones interfalángicas de las manos inducidas por hidroxiurea. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:804–7.

A. Martorell-Calatayud<sup>a,\*</sup>, O. Sanmartín<sup>a</sup>,  
V. Traves-Zapata<sup>b</sup> y C. Guillén<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antmarto@hotmail.com](mailto:antmarto@hotmail.com)

(A. Martorell-Calatayud).

doi:10.1016/j.ad.2010.08.009

## Reproducibilidad del diagnóstico dermatológico de onicomycosis en el ámbito clínico

### Reproducibility of the Diagnosis of Onychomycosis by Dermatologists in a Clinical Setting

Sr. Director:

Recientemente los autores han publicado una breve comunicación describiendo el grado de concordancia interobservador en el ámbito dermatológico de los trastornos ungueales<sup>1</sup>. En dicho trabajo se describe una buena concordancia para la mayoría de signos clínicos de onicomycosis, con excepción de las estrías transversales, traquioniquia y cambios en el color de la lámina ungueal. Por otro lado, trabajos previos han sugerido que el diagnóstico clínico de onicomycosis por dermatólogos puede alcanzar un nivel sorprendente de concordancia, que contrasta con la escasa reproducibilidad de signos clínicos más específicos de onicomycosis, sugiriendo la existencia de otros criterios clínicos distintos de los convencionales a la hora de establecer el diagnóstico dermatológico de onicomycosis<sup>2</sup>. Como complemento a nuestro anterior estudio, nos hemos propuesto describir el grado de reproducibilidad del diagnóstico clínico de onicomycosis en el ámbito de la consulta dermatológica.

Para ello desarrollamos un nuevo estudio prospectivo y transversal en tres servicios de Dermatología, tras obtener previamente la aprobación del comité ético de cada hospital. Para ello se incorporó al protocolo de exploración dermatológica rutinaria el examen de las uñas de los pies de los pacientes mayores de 30 años atendidos de forma consecutiva en las consultas de Dermatología de estos hospitales. Se reclutaron aquellos pacientes que presentaron alteraciones ungueales que incluyeran la onicomycosis como uno de los diagnósticos diferenciales (onicolisis, hiperqueratosis subungueal, cambios en el color o distrofia de la lámina ungueal, todos ellos mayores de 5 mm). Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio (n=76). Cada paciente fue explorado de forma independiente por dos dermatólogos que debían responder la pregunta "¿Es la onicomycosis el diagnóstico más probable?" Para ello utilizamos Stata 10.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) para calcular el índice kappa (una medida del grado de concordancia interobservador que excluye la concordancia esperable por el azar). En el estudio participaron 8 médicos especialistas en Dermatología, agrupados en parejas intercambiables, cada una

de las cuales aportó un número comprendido entre 6 y 36 diagnósticos.

Las parejas de dermatólogos obtuvieron una probabilidad total de concordancia de un 71 frente a un 51% esperable por azar. El índice kappa obtenido fue 0,41, correspondiéndose con un grado moderado de concordancia tal y como fue definido por Landis-Koch<sup>3</sup>. Los valores de kappa varían en función de la prevalencia de los hallazgos clínicos (en nuestro estudio la prevalencia se correspondería con la observada en la consulta general de Dermatología, permitiendo su generalización a ámbitos clínicos similares).

Nuestros resultados sugieren que el diagnóstico dermatológico de onicomycosis alcanza un buen nivel de concordancia, y por tanto puede ser considerado un elemento valioso en el diagnóstico clínico de dicha patología, aunque su validez debería ser objeto de nuevos estudios en el futuro.

### Bibliografía

1. Ginarte M, García-Doval I, Monteagudo B, Cabanillas M, Labandeira J, Flórez A, et al. Observer agreement in toenail disorders: implications for diagnosis and clinical research. *Br J Dermatol.* 2009;160:1315–7.
2. Fletcher CL, Hay RJ, Smeeton NC. Observer agreement in recording the clinical signs of nail disease and the accuracy of a clinical diagnosis of fungal and non-fungal nail disease. *Br J Dermatol.* 2003;148:558–62.
3. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research.* London: Chapman & Hall; 1991. p. 404.

M. Cabanillas<sup>a,\*</sup>, I. García-Doval<sup>b</sup>, B. Monteagudo<sup>a</sup>,  
O. Suárez-Amor<sup>a</sup>, F. Allegue<sup>c</sup>, L. Pérez-Pérez<sup>c</sup>,  
M. Ginarte<sup>d</sup>, J. Labandeira<sup>d</sup> y A. Zulaica<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos, SERGAS, Ferrol, La Coruña, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP), SERGAS, Pontevedra, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), SERGAS, Vigo, Pontevedra, España

<sup>d</sup> Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) SERGAS, Facultad de Medicina, Santiago de Compostela, la Coruña, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Miguel.Cabanillas.Gonzalez@sergas.es](mailto:Miguel.Cabanillas.Gonzalez@sergas.es)  
(M. Cabanillas).

doi:10.1016/j.ad.2010.04.019