

Bibliografía

1. Quist SR, Kraas L. Treatment options for pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017;15:34–40.
2. Guenova E, Teske A, Fehrenbacher B, Hoerber S, Adamczyk A, Schaller M, et al. Interleukin 23 expression in pyoderma gangrenosum and targeted therapy with ustekinumab. *Arch Dermatol.* 2011;147:1203–5.
3. Fahmy M, Ramamoorthy S, Hata T, Sandborn WJ. Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:794–5.
4. Goldminz AM, Botto NC, Gottlieb AB. Severely recalcitrant pyoderma gangrenosum successfully treated with ustekinumab. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:e237–8.
5. Cosgarea I, Lovric Z, Körber A, Dissemond J. Successful treatment of refractory pyoderma gangrenosum with ustekinumab only after excision of renal cell carcinoma. *Int Wound J.* 2016;13:1041–2.
6. Greb JE, Gottlieb AB, Goldminz AM. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Dermatol Ther.* 2016;29:482–3.
7. Benzaquen M, Monnier J, Beaussault Y, Rouby F, Berbis P. Pyoderma gangrenosum arising during treatment of psoriasis with adalimumab: Effectiveness of ustekinumab. *Australas J Dermatol.* 2017;58:e270–1.

J. Piqueras-García*, A.J. Sahuquillo-Torralba,
I. Torres-Navarro
y R. Botella-Estrada

*Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y
Politécnico La Fe, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jennipg_19@hotmail.com
(J. Piqueras-García).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.034>

0001-7310/

© 2019 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ausencia congénita de uñas y pulgar digitalizado debida a la exposición prenatal a fenitoína



Congenital Absence of Nails and Digital-Type Thumb due to Prenatal Phenytoin Exposure

Sr. Director:

La anoniquia, esto es, la falta de uñas, es una malformación de las extremidades que se presenta en el síndrome fetal por hidantoína (SFH), junto con la presencia de uñas hipoplásicas e hipoplasia de las falanges distales, pulgar digitalizado, es decir, dedo pulgar largo y delgado, pliegues palmares anormales, aumento de la frecuencia de arco bajo, patrones digitales de crestas dérmicas y dislocación de la cadera¹. Otras manifestaciones del SFH son las anomalías craneofaciales, los defectos oculares y las alteraciones en el crecimiento; sin embargo, un hallazgo extremadamente raro en el SFH es la presencia de anoniquia simple, es decir, ausencia de uñas en los dedos de las manos y los pies, sin estar acompañadas de cualquier otra anomalía congénita², y la presencia de pulgar digitalizado.

Un varón de 15 años de edad, sano, acude a consulta por ausencia de uñas en los dedos 4.º y 5.º de ambas manos y del 5.º dedo de los 2 pies, junto con uñas hipoplásicas en los dedos 2.º, 3.º y 4.º de los pies desde el nacimiento (fig. 1). Es hijo de un matrimonio no consanguíneo. Su madre padece epilepsia, tratado con fenitoína 100 mg oral/3 veces al día desde los 20 años de edad. El tratamiento con fenitoína se mantuvo durante el embarazo sin que sus niveles fueran monitorizados. Junto con la fenitoína la paciente recibió ácido fólico 5 mg/una vez al día. No se encontraron otros antecedentes patológicos de interés el paciente, su hermano

o sus padres. En la exploración se observaron deformidades en la flexión de las articulaciones interfalángicas distales y una ligera extensión de sus articulaciones interfalángicas proximales de los dedos 3.º y 4.º de la mano izquierda y del 3.º de la mano derecha (figs. 2 y 3). Los primeros dedos de ambas manos eran más delgados de lo normal. El resto de la exploración física fue normal. El estudio de laboratorio que incluyó el perfil metabólico y los niveles de vitamina D y hormona paratiroidea estaban dentro de los límites normales. El examen radiológico de manos y pies fue normal. El paciente fue informado de la naturaleza benigna de su anoniquia.

Discusión

En 1968 Meadow describe por primera vez la posible relación entre las anomalías congénitas y el uso por parte de la madre de fármacos anticonvulsivantes. En 1975 Hanson y Smith amplían esta relación a la descendencia de aquellas mujeres que tomaron fenitoína y propusieron la existencia de anomalías específicas relacionadas con la fenitoína, denominándolas SFH. Este síndrome afecta tanto a varones como a mujeres y la incidencia del SFH clásico completo se encuentra entre el 5-10%, mientras que un tercio (33%) de los pacientes muestran un síndrome clínico incompleto. Las mujeres con mutaciones en el gen de la metilentetrahydrofolato reductasa (MTHFR) presentan un riesgo más alto de tener hijos con SFH^{1,2}.

La anoniquia no sindrómica congénita aislada se produce como consecuencia de la mutación en la codificación del gen R-spondin 4, que ejerce su actividad en la vía de señalización *Wnt*. La forma sindrómica de anoniquia se manifiesta con displasia ectodérmica, malformaciones esqueléticas o neurológicas como microcefalia, braquidactilia (síndrome de Cook), dentición anómala, linfedema, fibromatosis gingival



Figura 1 Ausencia total de las uñas del 5.º dedo del pie.



Figura 2 Ausencia completa de las uñas de los dedos 4.º y 5.º de la mano derecha con deformidad en garra del tercer dedo.

(síndrome de Zimmermann-Laband), sordera, síndrome de Iso-Kikuchi, síndrome uña-rótula y retraso mental (síndrome DOOR: sordera, onico-osteodistrofia, retraso mental)³. El síndrome Coffin-Siris comparte muchas características con el SFH, como son uñas de manos y pies hipoplásicas (en concreto del 5.º dedo). En el síndrome de Coffin-Siris se presenta retraso mental grave, laxitud articular y dislocación de la cabeza radial¹. Entre las causas de anoniquia adquirida se encuentran los traumatismos, el pénfigo, el liquen plano, el síndrome de Stevens-Johnson, la epidermolísis bullosa, las sustancias teratógenas (fármacos y alcohol), las bridas amnióticas y las infecciones víricas en el curso del embarazo⁴. La fenitoína y la warfarina suelen ser las sustancias que causan con mayor frecuencia la anoniquia secundaria a fármacos teratógenos. También se han notificado casos con valproato, carbamazepina, morfina y trimetadona⁴. El desarrollo de las uñas se inicia con una superficie rectangular, que será el futuro lecho ungueal, localizada en posición dorsal en las puntas de los dedos demarcadas por pliegues. Son visibles a la edad gestacional de 8-10 semanas y se completan en el mes 5 de edad gestacional; de ahí que la ingestión de sustancias teratógenas por parte de la madre durante el primer y segundo trimestre del embarazo tengan efectos adversos sobre el desarrollo de la uña². Se desconoce el mecanismo exacto por el que se produce la malformación ungueal, si bien se especula que los responsables de su efecto tera-



Figura 3 Anoniquia del dedo anular y meñique de la mano izquierda con deformidad en garra de los dedos corazón y anular.

togénico son los metabolitos intermedios de la fenitoína, esto es, los epóxidos. Los epóxidos se unen a los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos embrionarios o fetales e interrumpen el normal desarrollo del feto en momentos críticos de la embriogénesis. Además, la co-oxidación de la fenitoína a radicales libres intermedios por acción de la prostaglandina sintetasa puede dar lugar a estrés oxidativo, desencadenando el inicio de más reacciones de peroxidación lipídica y/o de unión covalente a los ácidos nucleicos esenciales que causan dismorfogénesis fetal. La configuración genética individual de la información, tanto de estos metabolitos intermedios como de los radicales libres, junto a sus mecanismos de eliminación y reparación podrían explicar los diferentes grados de afectación entre los individuos⁵⁻⁷.

El tratamiento de las uñas hipoplásicas rara vez está indicado ya que su apariencia puede mejorar con el tiempo. Las anomalías ungueales en un recién nacido pueden ser un marcador del aumento de la concentración sérica de fenitoína en la madre, y pueden indicar la presencia de anomalías congénitas más graves, en concreto, retraso mental. Como el efecto teratógeno de la fenitoína es dosis-dependiente, resulta prudente monitorizar regularmente los niveles del fármaco durante el embarazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Silver L. Hand abnormalities in the fetal hydantoin syndrome. *J Hand Surg Am.* 1981;6:262-5.
2. Babu S, Agarwal N. Anonychia due to prenatal phenytoin exposure. *J Assoc Physicians India.* 2012;60:64.

3. Ramassamy S, Gibikote S, George RE. Anonychia with absent phalanges and brachydactyly: A report of two unrelated cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82:693–5.
4. Eadie MJ. Antiepileptic drugs as human teratogens. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:195–9.
5. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:1567–72.
6. [consultado 15 Ene 2018] Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/fetal-hydantoin-syndrome/>.
7. Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:943–59.

M. Karbhari Pawar*
y V. Zawar

Departamento de Dermatología, The Skin Clinic and Cosmetic Centre, Nashik, India

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: manojpawar624@yahoo.com
(M. Karbhari Pawar).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.035>
0001-7310/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Metástasis cutánea de glioblastoma multiforme: presentación de un caso y revisión de la literatura



Skin Metastasis of Glioblastoma Multiforme: A Case Report and Literature Review

Sr. Director:

Presentamos el caso de una mujer de 75 años con antecedentes de glioblastoma multiforme (GBM) intervenido mediante craniectomía y exéresis 7 meses antes e incluida en un ensayo clínico con nivolumab/placebo. Acudió a dermatología remitida desde oncología con una masa de 3 × 4 cm de diámetro, eritematosa y de superficie ulcerocostrosa en la región parietal derecha, próxima a la cicatriz de la intervención (fig. 1). La paciente aportaba una resonancia magnética realizada el día anterior donde no se apreciaba solución de continuidad en el hueso. Ante la sospecha de metástasis cutánea de GBM se le realizó una biopsia en la cual se apreciaba una marcada infiltración dérmica difusa de células mononucleares de núcleos hiper cromáticos y con marcado pleomorfismo. La inmunohistoquímica reveló un probable origen neural, siendo positivas las tinciones para CD10, PGP9.5 y para la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (fig. 2), mientras que las tinciones para S100, HMB45, citoqueratina 20 y CD99 fueron negativas. La paciente ingresó un mes después en oncología por un cuadro de desconexión del medio. Las pruebas de imagen mostraron una hidrocefalia subaguda secundaria a la intervención inicial sin posibilidad de colocar una derivación ventriculoperitoneal. Curiosamente la lesión y el edema perilesional se mantuvieron sin cambios con respecto a las resonancias iniciales. Ante la mala evolución de la paciente, se decidió tratamiento sintomático paliativo.

Pese a ser el tumor cerebral maligno más frecuente, las metástasis extracraneales de GBM son infrecuentes, habiéndose reportado en un estudio en el 2,7% de 148 pacientes con diagnóstico histológico de glioma a los 5 años de seguimiento¹. Si bien las localizaciones más frecuen-

tes son el pulmón, la pleura y los ganglios linfáticos, más raras son las metástasis cutáneas². Hasta ahora, existen 7 reportes en la literatura de metástasis cutánea de glioma cerebral grados III-IV (tabla 1), siendo el nuestro el primer caso de metástasis cutánea de GBM sin recurrencia de la enfermedad intracraneal³. Se observa habitualmente en pacientes con antecedentes de procedimientos quirúrgicos invasivos, lo que hace creer que la siembra metastásica iatrogénica juega un papel fundamental. Sin embargo, en el 10% de pacientes estas metástasis extracraneales surgen sin evidencia de cirugía previa⁴ o en una localización alejada de la intervención⁵, por lo que probablemente existan otras rutas de diseminación (vascular, linfática, perineural, extensión directa). Algunos estudios sugieren que la mutación del gen EGFR es un factor predisponente para el crecimiento extracraneal del GBM⁶, lo que no se dio en nuestra paciente siendo su determinación negativa. Otras teorías sugieren que el GBM promueve una angiogénesis defectuosa originando zonas hipóxicas en la barrera hematoencefálica con su consiguiente disrupción⁷. Otra posibilidad es que sea una entidad infradiagnosticada debido a la baja supervivencia de estos pacientes, no exis-



Figura 1 Nódulo eritematoso con costra superficial en el cuero cabelludo.