

Sindrome mano-piede in paziente trattato con Sorafenib

R. CLERICO¹, U. BOTTONI², P. CORSETTI¹, M. AMBRIFI¹, V. DEVIRGILIIS¹,
V. PANASITI¹, S. CALVIERI¹

RIASSUNTO: Sindrome mano-piede in paziente trattato con Sorafenib.

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, V. DEVIRGILIIS,
V. PANASITI, S. CALVIERI

Il Sorafenib è una "piccola molecola", appartenente al gruppo degli inibitori delle tirosin-chinasi: VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, PDGFR- β , FLT-3. Per l'attività svolta contro c-KIT, questo farmaco ha mostrato attività nei tumori stromali gastrointestinali (GIST) in fase metastatica. In genere è ben tollerato, gli effetti tossici più comuni sono astenia, ipertensione, diarrea e dermatite. Un paziente affetto da GIST metastatico è venuto alla nostra attenzione per una reazione mano-piede. Era in terapia con Sorafenib 400 mg per os due volte al giorno.

SUMMARY: Hand-foot syndrome in a patient in treatment with Sorafenib.

R. CLERICO, U. BOTTONI, P. CORSETTI, M. AMBRIFI, V. DEVIRGILIIS,
V. PANASITI, S. CALVIERI

Sorafenib is a "small molecule" and belongs to the group of protein kinase inhibitors: VEGFR-2, VEGFR-3, c-KIT, PDGFR- β , FLT-3. To the activity against c-KIT, this drug is active in metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). It is well tolerated, and in few patients can cause asthenia, hypertension, diarrhea and dermatitis. A patient with metastatic GIST was admitted in our division for hand food syndrome. He received Sorafenib 400 mg b.i.d.

KEY WORDS: Sorafenib - Sindrome mano-piede - Tirosinchinasi - GIST.
Sorafenib - Hand-foot syndrome - Tyrosine kinase - GIST.

Introduzione

La "sindrome mano-piede" è una sindrome da tossicità cutanea, potenzialmente dose-limitante, di molti agenti chemioterapici che si manifesta con eritema palmare e plantare, edema, disestesia e con segni associati quali dolore, desquamazione e vescicolazione di vario grado. Viene anche chiamata eritema acrale, eritrodisestesia palmo-plantare e reazione di Burgdorf, dal nome di uno dei primi Autori che l'ha descritta. Negli ultimi anni, diversi lavori hanno descritto "reazioni cutanee delle mani e dei piedi" in pazienti in terapia con inibitori delle tirosin-chinasi.

La sindrome inizialmente si presenta con prodromi di disestesia, caratterizzati da una sensazione di formi-

colio delle regioni palmari e plantari, che progredisce fino a dolori e a sensazioni di bruciore. Il palmo delle mani e la pianta dei piedi diventano eritematose ed edematose, talvolta con fine desquamazione.



Fig. 1

¹ Università degli Studi di Roma "Sapienza"
Dipartimento di Malattie Cutanee-Veneree e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva
² Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro
Dipartimento di Dermatologia

Il lavoro è stato supportato dall'ARRD
(Associazione Romana Ricerca Dermatologica)

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma



Fig. 2

Caso clinico

Vi presentiamo il caso di un paziente di 70 anni affetto da GIST gastrico e metastasi epatiche in trattamento con Sorafenib alla dose di 400 mg per due volte al giorno. Aveva iniziato tale terapia da circa 6 settimane senza riportare disturbi: solo da qualche giorno era comparsa eritrodissesi palmo-plantare. All'esame obiettivo il paziente presentava eritrodermia della pianta dei piedi e del palmo delle mani, cute desquamata e disidratata.

Discussione

Il Sorafenib è un farmaco approvato per la prima volta nel 2006 nel carcinoma renale metastatico, recentemente è stato utilizzato come terapia di II linea per i pazienti affetti da GIST metastatici (1). Questo farmaco rientra nella classe delle "piccole molecole" dirette contro alcune tirosinchinasi: VEGFR-2, VEGFR-3, FLT-3,



Fig. 3

c-KIT, PDGFR-b (2). La sua azione, oltre che direttamente contro questi targets, porta indirettamente al blocco dell'angiogenesi, fenomeno frequente nei processi di metastatizzazione. In genere è un farmaco ben tollerato, gli effetti più frequenti sono fatica, diarrea e rash cutanei (3). Tra gli effetti tossici cutanei la sindrome mano-piede è quella più frequente. Altri effetti avversi cutanei sono rappresentati da eruzioni simili alla dermatite seborroica, alopecia, emorragie cutanee e infiammazioni nei siti sottoposti a traumi meccanici (4). Le emorragie cutanee possono essere legate al blocco del recettore del fattore di crescita vascolare endoteliale e al malfunzionamento dei meccanismi di riparazione dei capillari terminali. La depigmentazione dei capelli appare 8 settimane dopo l'inizio, nei topi il blocco della cascata dei segnali di c-KIT provoca una completa ma reversibile depigmentazione dei capelli dovuta all'inibizione della proliferazione e differenziazione dei melanociti (5).

Gli inibitori multitargets tirosinchinasi possono indurre una varietà di effetti tossici cutanei, che non devono essere sottovalutati ma trattati in maniera appropriata (6). Nei casi più gravi la terapia può essere sospesa e ripresa dopo il recupero del paziente.

Bibliografia

1. Horn TD: Antineoplastic chemotherapy, sweat, and the skin. Arch Dermatol 133:905-906, 1997.
2. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM: Mucocutaneous reactions to chemotherapy. J Am Acad Dermatol 40:367-398, 1999; quiz 399-400, 1999.
3. Guillot B, Bessis D, Dereure O: Mucocutaneous side effects of antineoplastic chemotherapy. Expert Opin Drug Saf 3:579-587, 2004.
4. Jacobi U, Waibler E, Schulze P: Release of doxorubicin in sweat: First step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? Ann Oncol 16:1210-1211, 2005.
5. Lacouture ME, Desai A, Soltani K, et al: Inflammation of actinic keratoses subsequent to therapy with sorafenib, a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor. Clin Exp Dermatol 31:783-785, 2006.
6. Robert C, Soria JC, Spatz A, et al: Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol 6:491-500, 2005.
7. Botchkareva NV, Khlgatian M, Longley BJ, et al: SCF/c-kit signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit. FASEB J 15:645-658, 2001.
8. Lacouture ME, Basti S, Patel J, et al: The SERIES clinic: An interdisciplinary approach to the management of toxicities of EGFR inhibitors. J Support Oncol 4:236-238, 2006.

Per richiesta estratti:

R. Clerico
"Sapienza" Università di Roma
Dipartimento di Malattie Cutanee-Veneree
e Chirurgia Plastica-Ricostruttiva
Viale del Policlinico, 155 - 00161 Roma
E-mail: rita.clerico@uniroma1.it