

# Síndrome del hombre azul asociado a retigabina: a propósito de un caso

## Blue man syndrome associated to retigabine drug: a case report

Rosa Isabel Pérez-Lizárraga<sup>1</sup>, Adameck Abraham Hernández-Collazo<sup>1</sup>, María del Socorro Hernández-Arana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Residente de dermatología

<sup>2</sup> Dermatólogo adscrito

Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

### RESUMEN

Se conocía como síndrome del hombre azul a la discromía azul-gris difusa en la piel, ocasionada por la exposición crónica plata. Actualmente existen otras entidades causantes de este síndrome, como algunos fármacos. Un evento adverso recientemente descrito de retigabina (ezogabina), se caracterizó por cambios en la pigmentación de la piel, uñas y la retina, reconocido también como síndrome del hombre azul. A pesar de que el mecanismo de producción de estos cambios en la pigmentación no se ha determinado, se conoce la posible reversibilidad de la discromía. La Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) ha emitido una alerta, obligando a colocar una etiqueta para informar acerca de los riesgos de despigmentación retiniana y cutánea.

**PALABRAS CLAVE:** retigabina, ezogabina, síndrome del hombre azul, discromía por fármacos.

### ABSTRACT

Previously known as blue man syndrome, to the diffuse blue-gray dyschromia caused by chronic silver exposure. Currently, there are other entities that cause this syndrome, like some drugs. Recently reported adverse event of retigabine (ezogabine), characterized by changes in pigmentation of skin, nails and retina, also known as blue man syndrome. Despite that the mechanism of these pigment changes have not been determined, it is well known the potential reversibility of the dyschromia. The Food and Drug Administration of the United States (FDA) has issued an alert, forcing to place a label informing about the risk for retinal and skin pigmentation.

**KEYWORDS:** retigabine, ezogabine, blue man syndrome, drug induced dyschromia.

### Introducción

En junio de 2011, retigabina (exogabina en Estados Unidos) recibió la aprobación de la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA)<sup>1</sup> para el tratamiento combinado de crisis convulsivas parciales en adultos, el 30% de los casos de epilepsia de control difícil.<sup>2</sup> Este fármaco fue el primer nuevo antiepiléptico aprobado por la FDA desde 2008, tras requerir dos ensayos clínicos fase 3.<sup>3,4</sup> Retigabina es un modulador alostérico positivo de varios miembros de la subfamilia Q para los canales de potasio de puerta de voltaje tipo KQT (KCNQ miembros 2 al 5), que causa hiperpolarización e inhibición del potencial de disparo de alta frecuencia, un mecanismo de acción único para un fármaco antiepiléptico.<sup>5</sup>

Para abril de 2013, alrededor de 2 900 pacientes habrían recibido retigabina en Estados Unidos y 6 000 alrededor del mundo.<sup>6</sup>

Entre los efectos adversos asociados al uso de retigabina se encuentran: retención urinaria por disfunción del músculo vesical, mareos, somnolencia, prolongación del segmento QT, dependencia farmacológica, convulsiones por supresión y síntomas neuropsiquiátricos, como euforia e ideación suicida.<sup>7</sup> El 26 de abril de 2013, la FDA emitió un comunicado alertando a la comunidad médica acerca de un nuevo efecto adverso: la posibilidad de causar pigmentación azul-gris de la piel y cambios pigmentarios retinianos.<sup>6</sup>

### CORRESPONDENCIA

Adameck Abraham Hernández-Collazo ■ adam\_ck11@hotmail.com  
Federalismo norte 3102, 45190 Zapopan, Jalisco, México

### Presentación del caso

Mujer de 41 años de edad que acude a la consulta de dermatología por la presencia de “manchas” azules en cara, labios y uñas, que han aumentado de tamaño de forma paulatina. Entre sus antecedentes, a los seis años de edad fue diagnosticada con crisis convulsivas parciales tratadas con carbamazepina, fenitoína y clonazepam. Debido a su poca respuesta, se le incluye en un protocolo de investigación clínica para control de crisis convulsivas, con retigabina en dosis de 350 mg cada ocho horas vía oral, seis meses previos a su consulta. Durante la exploración se encuentra con alteración del estado de alerta, con anhedonia; y en la exploración dermatológica, con dermatosis en cara que predomina en mejillas, mandíbulas, párpados y labios (figura 1); en extremidades superiores en la totalidad de las láminas ungueales (figura 2); constituida por máculas hipercrómicas de color azul-gris, de límites irregulares y poco definidos. Se realiza un examen histopatológico que reporta epidermis atrófica y degeneración vacuolar focal del estrato basal, y en dermis, con numerosos melanófagos con escaso infiltrado inflamatorio linfocitario (figura 3), lo que confirma el diagnóstico de hiperpigmentación exógena. La revisión oftalmológica reveló ausencia de manchas en retinas y córneas. El análisis clínico para biometría hemática completa, el examen bioquímico, el perfil tiroideo, la velocidad de sedimentación eritrocitaria y la urianálisis se encontraron dentro de los rangos de referencia.

### Discusión

La pigmentación azul-gris asociada al uso de retigabina se observó en 38 (6.3%) de 605 pacientes seguidos en estudios clínicos, afectando principalmente escleras y con-

juntivas, labios y lechos ungueales (pies y manos); aunque se han reportado varios casos de afección extensa facial y de miembros inferiores.<sup>6</sup> La mayoría de los pacientes necesitaron por lo menos dos años de tratamiento para desarrollar la discromía (rango comprendido entre seis meses a 6.9 años), o aquellos con necesidad de altas dosis de tratamiento (900 mg/día).<sup>6</sup> Hasta 2013 se habían reportado sólo 51 pacientes con discromías como efecto adverso.<sup>8</sup> Lamentablemente, a la fecha no existe un mecanismo propuesto que produzca esta pigmentación.<sup>6,7</sup> La alteración ocular afecta a 31% de los pacientes e incluye anomalías pigmentarias retinianas, de los cuales 64%



Figura 2. Pigmentación azul-gris del lecho ungueal.



Figura 1. Pigmentación azul-gris difusa en cara, que se hace más evidente en labios y región periorcular.

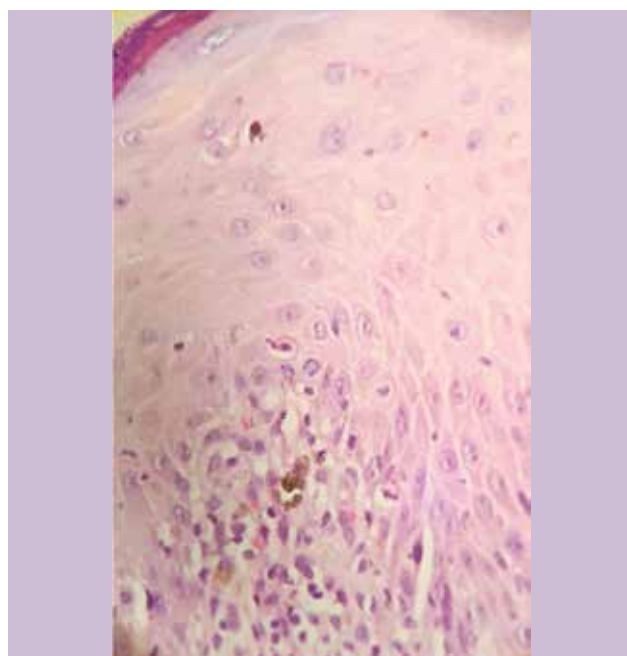


Figura 3. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina, que muestra leve atrofia epidérmica con degeneración vacuolar focal del estrato basal y numerosos melanófagos con escaso infiltrado inflamatorio linfocitario en dermis profunda.

también padece pigmentación cutánea.<sup>6</sup> El tratamiento incluye fotoprotección física y química y, de ser posible, la interrupción del fármaco de forma gradual. En la mayoría de los casos reportados hubo mejoría gradual lenta al discontinuar la retigabina (uno de cuatro pacientes), lo que sugiere una posible reversibilidad.<sup>9</sup> Ahora que la industria conoce la potencial coloración azul asociada al uso de retigabina, se han hecho algunas recomendaciones sobre su uso futuro, como exploración oftalmológica previa y durante el tratamiento, o discontinuarlo de forma gradual si se presenta la pigmentación cutánea.<sup>10</sup> Acerca de otros antiepilépticos asociados a la hiperpigmentación, se ha reportado riesgo por hidantoínas y barbitúricos, con patrón clínico diferente. Las hidantoínas (fenitoína) pueden inducir una pigmentación similar al melasma, y los barbitúricos se han asociado a pigmentación difusa café posexantemática.<sup>9</sup>

El síndrome del hombre azul era reconocido como la pigmentación cutánea difusa asociada con exposición crónica a plata (argiria).<sup>11,12</sup> Sin embargo, actualmente se conocen otras entidades que pueden asociarse a esta discromía con mecanismos distintos; la mayoría por aumento en la producción de melanina o en la densidad de melanocitos; sin embargo, también se puede deber a sustancias exógenas, como fármacos, complejos farmacológicos y metales pesados (oro, plata o hierro).<sup>13</sup> Algunas entidades sistémicas se han relacionado con el síndrome del hombre azul como trastornos metabólicos: enfermedad de Addison, ocronosis, hemocromatosis, enfermedad de Wilson e hipertiroidismo, incluso neoplasias como metástasis de melanoma.<sup>14</sup>

La patogénesis de discromía inducida por fármacos es poco conocida.<sup>9</sup> En la tabla 1 se describen algunos de los fármacos que se han asociado a pigmentación cutánea azul, y que pueden causar síndrome del hombre azul. El diagnóstico de este tipo de discromías es un reto para el dermatólogo, ya que la mayoría de los fármacos requieren largo tiempo de uso para provocar pigmentación; por lo tanto, es indispensable la sospecha diagnóstica y ser preciso en el interrogatorio acerca de ingesta de fármacos.

## REFERENCIAS

1. US Food and Drug Administration, "FDA News Release", 13 de junio de 2011. "FDA approves Potiga to treat seizures in adults", 13 de junio de 2011, en <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm258834.htm>. Último acceso: mayo de 2015.
2. Porter, R.J., Nohria, V. y Rundfeldt, C., "Retigabine", *Neurotherapeutics*, 2007, 4: 149-154.
3. French, J.A., Abou-Khalil, B.W., Leroy, R.F. *et al*, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy", *Neurology*, 2011, 76: 1555-1563.
4. Brodie, M.J., Lerche, H., Gil-Nagel, A. *et al*, "Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy", *Neurology*, 2010, 75: 1817-1824.
5. Gunthorpe, M.J., Large, C.H. y Sankar, R., "The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K<sup>+</sup> channel opener for the treatment of epilepsy", *Epilepsia*, 2012, 53: 412-424.
6. US Food and Drug Administration, "FDA Drug Safety Communication: anti-seizure drug Potiga (ezogabine) linked to retinal abnormalities and blue skin discoloration", 26 de abril de 2013, en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm349538.htm>. Último acceso: mayo de 2015.
7. Clark, S., Antell, A. y Kaufman, K., "New antiepileptic medication linked to blue discoloration of the skin and eyes", *Ther Adv Drug Saf*, 2015, 6: 15-19.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, "Retigabina (Trobalt): restricción de su indicación tras la notificación de casos de pigmentación ocular y cutánea", 3 de junio de 2013, en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_13-2013-retigabina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_13-2013-retigabina.htm). Último acceso: mayo de 2015.
9. Garin-Shkolnik, T., Feuerman, H., Didkovsky, E., Kaplan, I., Bergman, R., Pavlovsky, L. y Hodak, E., "Blue-gray mucocutaneous discoloration: a new adverse effect of ezogabine", *JAMA Dermatol*, 2014, 150: 984-989.
10. US Food and Drug Administration, "FDA Drug Safety Communication: FDA approves label changes for anti-seizure drug Potiga (ezogabine) describing risk of retinal abnormalities, potential vision loss, and skin discoloration", 10 de octubre de 2013, en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm372774.htm>. Último acceso: mayo de 2015.
11. Pariser, R.J., "Generalized argyria: clinicopathologic features and histochemical studies", *Arch Dermatol*, 1978, 114: 373-377.
12. Luordo, D., Forrester-Zapata, D., Lorenzo-Mouronte, S., Encabo-Fernández, F. y Guerra-Tapia, A., "Manifestaciones cutáneas de las intoxicaciones por arsénico, plomo, mercurio y plata", *Mas Dermatol*, 2014, 23: 4-11.
13. Linder, J., Miteva, M. y Romanelli, P., "Pigmentary deposition disorders", en Smoller, B.R. y Rongioletti, F., *Clinical and pathological aspects of diseases in endocrine, metabolic, nutrition and deposition diseases*, Nueva York, Springer, 2010.
14. Merchant, F. y Carpenter, T., "Blue-gray discoloration of the skin", *Am Fam Physician*, 2011, 84: 821-822.

**Tabla 1.** Fármacos asociados a discromía azul de piel

FÁRMACO	HALLAZGOS CLÍNICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
Amiodarona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pigmentación azul-gris en áreas fotoexpuestas (principalmente cara)</li> <li>• Fotosensibilidad en 30 a 57% de los pacientes, de los cuales 1 a 10% producen pigmentación</li> <li>• Efecto reversible, requiere por lo menos un año del cese del fármaco</li> <li>• Puede haber pigmentación central en la córnea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gránulos color café de lipofusina en macrófagos dérmicos perivasculares</li> </ul>

**Tabla 1.** Fármacos asociados a discromía azul de piel (*continuación*)

FÁRMACO	HALLAZGOS CLÍNICOS	HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS
Antimaláricos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina y cloroquina: 25% de los pacientes, por lo menos cuatro meses de tratamiento</li> <li>Pigmentación en parches en áreas fotoexpuestas</li> <li>Cara, cuello y, menos frecuente, extremidades superiores o inferiores (pretibiales)</li> <li>Hipopigmentación de pelo</li> <li>Córnea, retina, paladar duro y lechos ungueales, con pigmentación difusa o en bandas transversales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depósitos dérmicos de complejos melanina- fármaco; hemosiderina alrededor de capilares</li> </ul>
Citotóxicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bisulfan, melfalan, ciclofosfamida, bleomicina y adriamicina: localizada en regiones articulares, lechos ungueales, trayectos venosos o de distribución lineal (flagelada)</li> <li>Mitoxantrona: hiperpigmentación difusa y melanoniquia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hallazgos variables de acuerdo con fármaco</li> <li>Papilas dérmicas hiperpigmentadas elongadas con número de células s-100 que aumentan en estrato basal</li> </ul>
Clofazimina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre 75 a 100% de pacientes, tras pocas semanas de inicio del tratamiento</li> <li>Comienza con eritema y luego pigmentación en áreas fotoexpuestas</li> <li>Pigmentación reversible por acumulación de lipofuscina cerioide en fagosomas de macrófagos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El pigmento se disuelve durante la preparación con tinción de hematoxilina y eosina</li> <li>Se necesitan cortes por congelación, que demuestran cristales rojo brillante alrededor de los vasos dérmicos</li> </ul>
Neurolépticos fenotiazinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Relacionados con administración crónica</li> <li>Más frecuente clorpromazina</li> <li>En áreas fotoexpuestas (cara y extremidades superiores), inicia con aspecto bronceado, luego pigmentación azulada</li> <li>Similar a la observada con antidepresivos tricíclicos (imipramina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gránulos café-amarillos de complejos de pigmento y melanina en macrófagos dérmicos perivasculares (propiedades tintoriales similares a la melanina)</li> </ul>
Hidroquinona	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ocronosis exógena</li> <li>Hiperpigmentación azul-gris difusa después de aplicación crónica de hidroquinona</li> <li>Otros: pápulas hiperocrómicas puntiformes o hipocromía en confeti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fibras irregulares color ocre en la dermis superficial, similares a ocronosis endógena</li> </ul>
Minociclina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Produce pigmentación al oxidarse</li> <li>Tres tipos:</li> <li>Tipo 1. Localizada en áreas inflamatorias (cicatrices)</li> <li>Tipo 2. Extremidades</li> <li>Tipo 3. Difusa en áreas fotoexpuestas</li> <li>Pueden afectarse también escleras, uñas, dientes y mucosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipo 1. Gránulos intra y extracelulares positivos a tinciones de hierro</li> <li>Tipo 2. Gránulos intracelulares de pigmento conteniendo hierro en dermis y tejido celular subcutáneo</li> <li>Tipo 3. Aumento de melanina en epidermis y dermis</li> </ul>
Plata (argiria)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pigmentación difusa de 2 a 3 años posteriores al tratamiento</li> <li>Áreas fotoexpuestas, lecho ungueal, escleras, mucosa oral o sitios expuestos a aplicación tópica</li> <li>Depósitos corneales: opacidad en halo similar a anillo de Kayser- Fleischer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gránulos marrón a negro individuales o agrupados en fibras elásticas y lámina basal de epidermis, glándulas sudoríparas y sebáceas, folículos pilosos y vasos sanguíneos</li> </ul>
Sales de oro (crisiasis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Áreas fotoexpuestas (más pronunciada alrededor de los ojos), sin invadir pliegues y mucosas</li> <li>Pigmentación difusa permanente tras exposición crónica (meses a años)</li> <li>Localizada cuando es aplicación parenteral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gránulos negros dentro de fagolisosomas alrededor de vasos sanguíneos</li> </ul>
Retigabina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pigmentación difusa tras dos años de tratamiento</li> <li>Afecta labios, lechos ungueales y escleras, también puede afectar cara y extremidades</li> <li>Posiblemente reversión (1 de 4) gradual al suspender el tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gránulos de pigmento oro y marrón intracelulares de macrófagos y fibroblastos en dermis profunda y perivascular</li> <li>Algunos gránulos en espacio extracelular y dentro de espacios vasculares</li> </ul>