

Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por oxcarbazepina

Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with oxcarbazepine

Cristina Lázaro, Herminio Giménez, María Pilar Grasa, Francisco José Carapeto, Cristina Navarro^a

Departamento de Dermatología. Hospital clínico universitario *Lozano-Blesa*.

^aCentro regional de farmacovigilancia de Aragón. Zaragoza. España.

Correspondencia:

Ana Cristina Lázaro Trémul

C/ Camino Torre Los ajos nº23, Montañana.

CP 50059 Zaragoza. España

Tel./Fax: (+54) 976 57 67 74 / (+34) 686 96 53 54

e-mail: aclazaro@jazzfree.com

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) inducido por fármacos fue descrito por primera vez en 1985 en 5 pacientes tratados con hidroclorotiazida[1]. Posteriormente, se han descrito reacciones similares con diversos medicamentos, como antagonistas del calcio[2], inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y algunos antifúngicos, entre otros[3]. Clínicamente se presenta en forma de máculopapulas eritematosas discretamente descamativas y simétricas, de morfología psoriasisiforme o bien anular policíclica, con tendencia a confluir. Se dispone generalmente en zonas fotosensibles y se resuelve sin dejar cicatriz. Así mismo, es frecuente el hallazgo serológico de anticuerpos anti-Ro/ SSA, anti-La/ SSB y en ocasiones, de anticuerpos antihistona[4]. Presentamos el primer caso de LECS probablemente inducido por oxcarbazepina.

Caso clínico

Una mujer de 75 años de edad, con antecedentes de hipotiroidismo y neuralgia del trigémino, consultó en octubre de 2002 por una erupción levemente pruriginosa de una semana de evolución en la cara, el escote y el dorso de los antebrazos. Se trataba de lesiones con morfología anular, eritematopapulosas y ligeramente descamativas, de tamaños variables entre 2-4 cm de diámetro (Figura 1). El resto del tegumento y mucosas no estaban afectados. La paciente no presentaba fiebre pero refería artralgias en codos y rodillas coincidiendo su aparición con el inicio de la erupción. La exploración general no mostró hallazgos significativos. Refería que estaba en tratamiento con levotiroxina desde hacía años a causa de su insuficiencia tiroidea, y con oxcarbazepina

(100mg/ día) desde hacía dos meses, que le fue administrada para su neuralgia crónica.

Se practicó una biopsia cutánea, se solicitaron diferentes pruebas analíticas (hemograma, bioquímica, estudios de coagulación y de autoinmunidad) y se retiró el fármaco de introducción más reciente (oxcarbazepina) con mejoría progresiva de su sintomatología cutánea y articular.

El estudio histopatológico mostró un epitelio con ligera hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis, atrofia del resto de estratos epiteliales y focos de vacuolización de las células de la capa basal (Figura 2). En la dermis se observó un infiltrado inflamatorio perivascular predominantemente linfocitario (Figura 3). El estudio de inmunofluorescencia directa no detectó depósitos de inmunoglobulinas ni complemento.

El hemograma, la bioquímica (funciones hepática y renal), el estudio de los factores del complemento y el estudio de coagulación fueron compatibles con la normalidad. En cuanto al estudio de inmunidad, los anticuerpos antinucleares fueron positivos a títulos 1/160 (en patrón moteado), al igual que los anticuerpos anti-Ro/ SSA y anti-La/ SSB. Los anticuerpos antihistona resultaron negativos.

Al mes de retirar la oxcarbazepina las lesiones cutáneas se habían resuelto completamente sin dejar lesión residual, pero los autoanticuerpos permanecían positivos. Al cabo de 6 meses los anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-La/ SSB se habían negativizado. Sin embargo, los anticuerpos anti-Ro/ SSA continuaban sin negativizarse, no obstante no se produjo exacerbación de su sintomatología en ningún momento.

El caso fue comunicado mediante tarjeta amarilla el Centro de Farmacovigilancia de Aragón.



Figura 1. Lesiones anulares eritematoedematosas ligeramente descamativas localizadas en la cara.

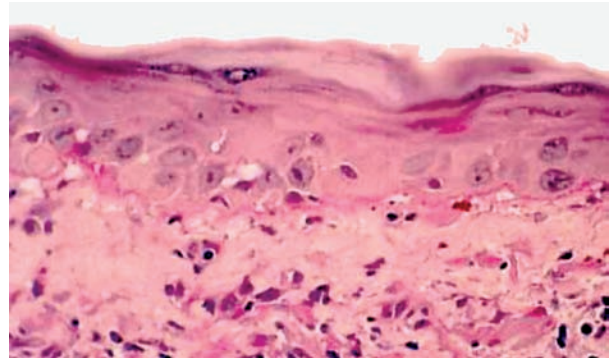


Figura 2. Dermatitis de interfaz con queratinocitos apoptoicos aislados. Se aprecian focos de vacuolización en las células de la capa basal.

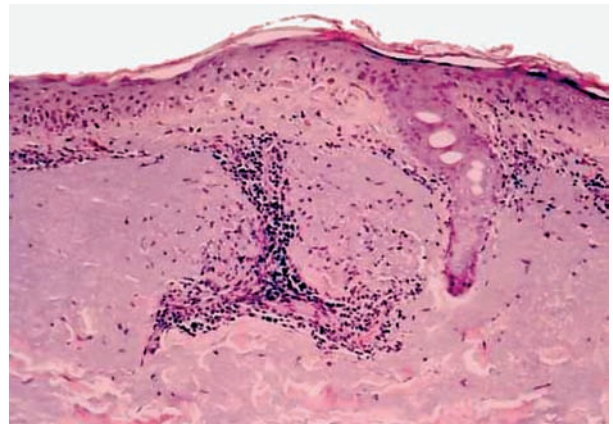


Figura 3. En dermis superficial se observa un infiltrado inflamatorio perivascular de predominio linfocitario.

Comentario

La aparición de una erupción cutánea clínica e histológicamente indicativa de un LECS coincidiendo con la aparición de artralgias, así como los hallazgos serológicos encontrados (anticuerpos anti-Ro/ SSA) en una paciente sin antecedentes de conectivopatía pero sí con el antecedente de la introducción reciente de un fármaco (oxcarbazepina) sugirió nuestro diagnóstico de sospecha de LECS inducido. La rápida mejoría de la sintomatología tras la retirada del fármaco, así como la normalización posterior de algunos marcadores serológicos, en ausencia de causas alternativas permitieron corroborar el diagnóstico de LECS inducido por oxcarbazepina.

Son numerosos los fármacos que se han asociado con la inducción de LECS, entre ellos algunos antihipertensivos, especialmente tiazidas, antagonistas del calcio e IECAs, antifúngicos sistémicos como la terbinafina y griseofulvina, sulfonilureas, y otros como fenitoína, procainamida o tetra-

zepam[5]. En la revisión bibliográfica realizada no hemos encontrado ningún caso descrito de LECS por oxcarbazepina, fármaco análogo de la carbamazepina y de acción antiepiléptica similar (actuando por bloqueo de los canales del sodio) si bien presenta una mejor tolerabilidad y menos efectos secundarios[6]. Las erupciones cutáneas en general, atribuidas a oxcarbazepina ocurren en más de un 10% de los pacientes[7], siendo éstas similares a las debidas por carbamazepina, para la que sí han sido atribuidas reacciones tipo lupus-like (síndrome similar al lupus sistémico en el que predomina la sintomatología sistémica siendo las lesiones cutáneas infrecuentes)[8-10] aunque para la mayoría de autores sería una entidad clínica diferente al LECS inducido[11].

La etiopatogenia del LECS inducido permanece por el momento desconocida aunque se han sugerido varias hipótesis. Autores como Marzano y cols. postulan que el fármaco provocaría una reacción citotóxica aguda tipo anticuerpo-dependiente dirigida contra estructuras de la unión dermo-epidérmica en individuos predispuestos, lo que es apoyado por la frecuente asociación de HLA B8, DR2, DR3 en el LECS inducido, siendo comparable a la observada en el LECS idiopático[12]. Así mismo, se ha sugerido que en algunos individuos es necesaria la exposición solar para su desarrollo[1].

Clínicamente es indistinguible del LECS idiopático, presentándose como pápulas eritematosas ligeramente descamativas y simétricas que no dejan cicatriz en zonas fotosensibles. Así, según el tipo de lesión predominante se diferencian dos tipos morfológicos: pápuloescamoso o psoriasiforme y anular policíclico[12]. Tampoco difiere el sustrato histopatológico, en ambos se puede observar atrofia del epitelio con queratinocitos apoptoicos (cuerpos coloides) en el estrato basal y un infiltrado inflamatorio mononuclear linfocitario de interfase perivascular en dermis[13]. En cuanto a los marcadores inmunológicos es frecuente la presencia de anticuerpos anti-Ro/ SSA y anti-La/ SSB al igual que sucede en el LECS idiopático, sin embargo en ocasiones aparecen anticuerpos antihistona (marcadores séricos asociados a reacciones drogoinducidas lupus-like, no descritos en el LECS idiopático) no obstante, éstos tampoco han sido suficientemente investigados en el LECS inducido[11,12]. En nuestro caso pudimos evidenciar positividad para anticuerpos anti-

nucleares y anti-La/ SSB los cuales desaparecieron a los 6 meses aproximadamente, así como anticuerpos anti-Ro/ SSA que se mantuvieron positivos. Algo similar se ha observado en otros casos comunicados de LECS inducido, al parecer los anticuerpos anti-Ro/ SSA tardarían más tiempo en negativizarse que el resto de anticuerpos, aunque la explicación a este hecho es todavía desconocida[5]. En nuestra paciente y coincidiendo con la mayoría de casos comunicados los anticuerpos antihistona fueron negativos en todo momento, lo cual apoya la hipótesis de que el LECS inducido y las reacciones lupus-like inducidas por fármacos son entidades clínica e inmunológicamente diferentes[12].

El diagnóstico del LECS inducido por fármacos se basa en la presencia de una erupción cutánea sugestiva clínica e histológicamente de LECS, generalmente acompañada de marcadores serológicos indicativos de LECS (anti-Ro/ SSA, anti-La/ SSB, anticuerpos antinucleares) existiendo el antecedente de la ingestión previa de un fármaco en ausencia de causas alternativas, así como la posterior resolución de los síntomas con normalización de los parámetros inmunológicos tras suspender el fármaco. Así mismo la reintroducción del mismo fármaco provocaría una recurrencia de la clínica y de los hallazgos serológicos[12].

En cuanto a opciones terapéuticas en general se recomienda una conducta expectante ya que la mejoría de la clínica suele ser rápida tras retirar el fármaco causante. No obstante, pueden utilizarse tratamientos adyuvantes como corticosteroides tópicos y/ o sistémicos para acelerar su resolución[11,12].

Bibliografía

1. Reed BR, Huff SC, Jones SK, Orton PW, Lee LA, Norris DA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:49-51.
2. Crowson AN., Magro CM. Subacute cutaneous lupus erythematosus arising in the setting of calcium channel blocker therapy. *Hum Pathol* 1997;28:67-73.
3. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, Santana H, Bonitz P, Watson R, et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:45-9.
4. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct síndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:315-6.
5. Bonsmann G, Schiller M, Luger TA, Stander S. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:925-31.
6. Shorvon S. Oxcarbazepine: a review. *Seizure* 2000;9:75-9.
7. Dam M., Ekberg R. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Research* 1989;3:70-6.
8. Alballa S., Fritzler M., Davis P. A case of drug induced lupus due to carbamazepine. *J Rheumatol* 1987;14:599-600.
9. Bateman DE. Carbamazepine induced systemic lupus erythematosus: case report. *Br Med J* 1985;291:632-3.
10. De Giorgio CM., Rabinowicz AL., Olivas RD. Carbamazepine-induced antinuclear antibodies and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *Epilepsia* 1991;32:128-9.
11. Martín JM, Ramón D, Monteagudo C, Lombart B, Castelló A, Molina I, et al. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:117-9.
12. Marzano AV, Borghi A, Mercogliano M, Facchetti M, Caputo R. Nitrendipine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Dermatol* 2003;13:213-6.
13. Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.