



Localizador: 16030

# Fotoexacerbación por metotrexate: a propósito de un caso

## Methotrexate photoreactivation: about a case

Sofía André,\* Agustina Romanello,\* Marcia Alasino Isern,\* Ariel Samper\*

### Palabras clave:

Fotorreactivación,  
metotrexate,  
quemadura solar.

### Key words:

Photoreactivation,  
methotrexate, sunburn.

### RESUMEN

La reacción de fotorreactivación depende del tiempo y las dosis de metotrexate. Ocurre en pacientes con quemadura solar previa y puede ser inducida por UVA, UVB o rayos X. Presentamos a una paciente de sexo femenino, de 65 años de edad, internada por fiebre, diarrea y lesiones ampollares. En el interrogatorio manifestó exposición solar intensa y consumo diario de 10 mg de metotrexate. El interés radica en presentar un caso de fotorreactivación por metotrexate.

### ABSTRACT

Photoreactivation reaction depends on methotrexate doses and exposure time. It affects areas of the body that have been previously sunburned and it can be induced by UVA, UVB or X-rays. Here we report on a 65-year-old female patient who was hospitalized with fever, diarrhea and blisters. The patient gave a history of intense sun exposure and methotrexate intake 10 mg/day. Our purpose is to report a case of methotrexate-induced photoreactivation.

## INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso de fotorreactivación por metotrexate. Esta entidad fue descrita por primera vez en 1965, es específica, inusual y de difícil clasificación dentro de las reacciones de fotosensibilidad causada por este tipo de drogas. Se destaca la necesidad de una correcta anamnesis (dosis, tiempo y cronología) para descartar otros fenómenos similares.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Persona de sexo femenino, de 65 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y artritis reumatoide en tratamiento con valsartán, metotrexate y ácido fólico, respectivamente. Fue internada en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Central de Mendoza por fiebre y diarrea no disintérica de cinco días de evolución. Se realizó interconsulta a nuestro servicio por lesiones ampollares en brazos y piernas de 10 días de evolución. Durante el examen físico, se objetivó mal estado general, con adenopatías supraclaviculares derechas e inguinales, ampollas destechadas sobre base eritematosa, algunas cubiertas por costras se-

rohémicas, muy dolorosas, principalmente en áreas fotoexpuestas, con compromiso de la mucosa bucal (Figuras 1 a 3).

Al indagar los antecedentes farmacológicos, la mujer refirió cambio de la vía de administración del metotrexate (subcutánea a oral), y que había confundido la frecuencia de administración de 10 mg semanales a 10 mg/día, por lo que recibió un total de 150 mg en dos semanas. Asimismo, declaró exposición solar intensa tres días previos al inicio de las lesiones (Figura 4).

Dentro de los exámenes complementarios, se realizaron hemograma con anemia microcítica (hematocrito: 28%), leucopenia (glóbulos blancos  $1,100/\text{mm}^3$ ) con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos segmentados  $352/\text{mm}^3$ ), transaminasas aumentadas al doble y LDH de 350 UI/L.

Debido a los antecedentes, hallazgos (correlación entre dosis acumulada, momento de inicio y exposición) y clínica presentada por la paciente, se interpretó el cuadro como reacción de fotorreactivación por metotrexate. La biopsia con estudio histopatológico de este tipo de entidades no se realiza de manera rutinaria, salvo que la clínica no sea específica.

\* Hospital Central, Mendoza,  
Argentina.Conflicto de intereses:  
Ninguno.Recibido:  
29/Julio/2016.  
Aceptado:  
02/Marzo/2017.

También tuvo los síntomas clásicos de la intoxicación aguda por dicha droga: neutropenia febril, en este caso, con foco pulmonar y diarrea, los cuales se vieron favorecidos por el déficit de ácido fólico que acompañó al exceso de dosis en relación con el tiempo de metotrexate.

Como medida terapéutica, al ingreso hospitalario se suspendió el metotrexate y se inició tratamiento con antibióticos: piperacilina tazobactam 4.5 g/6 h/EV + vancomicina 1 g/12 h/VO durante ocho días, rescate con ácido fólico, analgésicos: dextropropoxifeno EV y factores estimulantes de colonias: filgrastim 300 µg/día/SC durante

cuatro días, tras los cuales presentó normalización de los neutrófilos.

Al quinto día de internación, se evidenció franca mejoría de las lesiones; se logró remisión completa de las mismas una semana después. La mujer permaneció 20 días internada por trastornos hidroelectrolíticos no asociados con la patología cutánea.

## DISCUSIÓN

El metotrexate es un análogo del ácido fólico con afinidad por la dihidrofolato reductasa, que provoca inhibición de la síntesis de ADN e impide el inicio de la fase S del ciclo celular. Los poliglutamatos tienen una eliminación celular lenta, de manera que un incremento en la dosis o en la concentración sérica del medicamento favorece el desarrollo de toxicidad y causa reacciones de fotosensibilidad en el 5-6% de los individuos (Tabla 1).<sup>1</sup>

La reacción de fotorreactivación fue descrita por primera vez por Vogler en 1965. Es específica e infrecuente y depende del tiempo y las dosis de metotrexate. Ocurre en sujetos con quemadura solar previa y puede ser inducida por UVA, UVB o rayos X.<sup>2</sup>

En la patogenia, el aumento de ADN, ARN y proteínas debido a la regeneración celular (postquemadura solar) es bloqueado por el metotrexate, que, además, inhibe la respuesta de células mononucleares a la luz ultravioleta. Esta reacción no puede ser prevenida con rescate folínico y no se manifiesta si el metotrexate se da en forma simultánea a la exposición solar o más de 5-7 días posteriores a la quemadura.<sup>2</sup>

La clasificación de estas reacciones es controversial. En un modo sintético, se les divide en fototoxicidad, fotoaler-



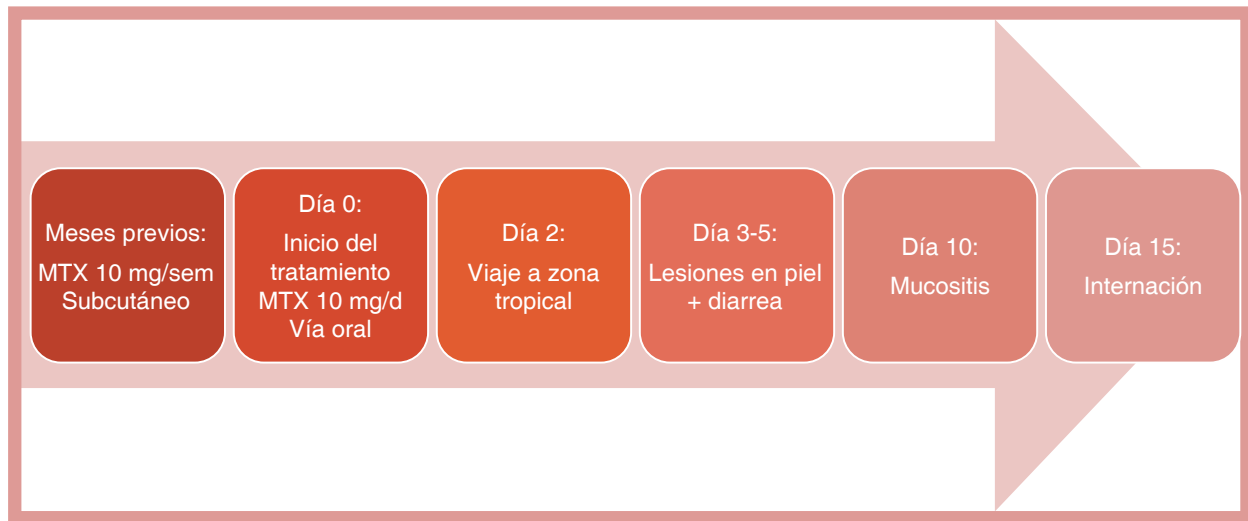
**Figura 1.** Ampollas destechadas que comprometen semimucosa del labio inferior.



**Figura 2.** Se observan ampollas destechadas sobre una base eritematosa, algunas cubiertas por costras serohemáticas, muy dolorosas, con extensa afectación que compromete áreas fotoexpuestas.



**Figura 3.** Lesiones que comprometen los miembros inferiores.



**Figura 4.** Cronología de los hechos.

**Tabla 1.** Clasificación de las reacciones de fotosensibilidad.

Tipo de reacciones	Características
• Fototóxica	Eritema intenso postexposición lumínica en áreas fotoexpuestas
• Fotoalérgica	24 horas postexposición. Reacción tipo IV. Eritema y dermatitis
• Fotorreactivación	Lesiones similares a quemadura en sitios previamente expuestos al sol (meses o años), incluso sin exposición lumínica
• Fotoexacerbación	Cuando se recibe un fármaco (altas dosis de MTX) 2-5 días tras un eritema solar

Modificado de Calderón-Fernández RJ, Alba-Jordá P, Fernández-Navarro JM, Adell-Sales A, Nuñez-Ramiro A, Verdeguer-Miralles A. Phototoxicity reaction due to methotrexate. *An Pediatr.* 2012; 76 (3): 179-180. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.08.007.<sup>3</sup>

gia, fotoexacerbación y fotorreactivación. En esta última, coherente con nuestro caso, se describen dos subtipos: 1) reacción de realce por radiación (*radiation enhancement*): ocurre cuando la droga es administrada días después de la exposición y es considerada como una exacerbación de la dermatitis por radiación aguda, y 2) reacción de radiación por evocación (*radiation recall*): ocurre años después de la radioterapia o quemadura solar.<sup>4-6</sup> Este caso clínico se correspondería con el primer subtipo (Tabla 1). Si bien en la literatura existen casos similares descritos, no hemos encontrado alguno que muestre una correlación clínica y temporal como la ocurrida en nuestra paciente.

La histopatología de las reactivaciones por radioterapia o luz UV no están bien descritas en la literatura, y la biopsia

de este tipo de entidades no se realiza de manera rutinaria,<sup>3</sup> por lo que el diagnóstico se basa en la correlación clínica, topográfica y cronológica; no son necesarios otros métodos diagnósticos.

El tratamiento requiere la suspensión de la droga y eventual rescate folínico para las manifestaciones sistémicas que pudieran ocurrir.<sup>5</sup>

Se presenta un caso clínico de reacciones asociadas con radiación. Las mismas, muy controversiales, deben ser conocidas por dermatólogos y médicos clínicos, así como los efectos asociados a determinados medicamentos, como el metotrexate en este caso. Es necesario recordar la importancia de valorar quemaduras solares actuales o previas para evitar reacciones de fotoexacerbación.

## CONCLUSIONES

El interés radica en presentar un caso de reacción de reactivación por metotrexate. Se trata de un fenómeno inusual y de baja frecuencia. Se destaca la necesidad de una correcta anamnesis para descartar otros fenómenos de fotosensibilidad asociados con este tipo de fármacos.

### Correspondencia:

**Sofía André**

Alem 450, Mendoza, Argentina.

Código postal: 5000.

Tel: 54 261 4490500

E-mail: sofiaandre89@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arévalo-López A. Acute methotrexate toxicity in psoriasis. *Gac Med Mex.* 1999; 135 (5): 513-516.
2. Kocatürk E, Köklü N, Güngör S, Ulkümen PK, Bahçetepe N, Erhan SŞ. Solar burn reactivation reaction: an unusual side effect of methotrexate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014; 30 (6): 338-339.
3. Calderón-Fernández RJ, Alba-Jordá P, Fernández-Navarro JM, Adell-Sales A, Nuñez-Ramiro A, Verdeguer-Miralles A. Photoxicity reaction due to methotrexate. *An Pediatr.* 2012; 76 (3): 179-180. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.08.007.
4. Goldfeder KL, Levin JM, Katz KA, Clarke LE, Loren AW, James WD. Ultraviolet recall reaction after total body irradiation, etoposide, and methotrexate therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56 (3): 494-499.
5. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 40 (3): 367-398; quiz 399-400.
6. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol.* 2001; 59 (3): 237-245.

www.medigraphic.org.mx