

CASOS CLÍNICOS

Seudoporfiria inducida por diclofenaco

Resumen.—Laseudoporfiria es una dermatosis ampollosa clínica e histológicamente similar a la porfiria cutánea tarda, pero con niveles normales de porfirinas. La mayor parte de la bibliografía referida a laseudoporfiria medicamentosa ha implicado la utilización de los AINE.

Presentamos el primer caso deseudoporfiria relacionada con diclofenaco en una mujer de 57 años con poliartritis reumática seronegativa que a los 3 meses de comenzar tratamiento con diclofenaco presentó vesículas y ampollas en el dorso de ambas manos. La retirada del fármaco mejoró el cuadro y la reintroducción desencadenó un nuevo brote que cesó al suprimirlo.

Palabras clave: Fototoxicidad. Seudoporfiria. Diclofenaco.

Resumen.—El histiocitoma fibroso aneurismático es una rara

INTRODUCCIÓN

El términoseudoporfiria se aplica a aquella dermatosis ampollosa fotodistribuida, clínica e histológicamente similar a la porfiria cutánea tarda (PCT), pero que cursa con niveles normales de porfirinas. Se ha descrito relacionada con la insuficiencia renal crónica, diálisis, con la exposición solar excesiva, con las radiaciones UVA y con diferentes medicamentos (1). Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos más relacionados en casos deseudoporfiria, siendo los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, ketoprofeno, oxaprozín, naproxeno y nabumetona) los implicados con más frecuencia (2). El diclofenaco es un AINE, perteneciente al grupo de los arilacéticos, que no ha sido implicado anteriormente en casos deseudoporfiria (3). Presentamos un caso que fue clínica, histológica y analíticamente compatible con unaseudoporfiria, en el que el dato clave para relacionarlo con la administración del fármaco fue una prueba de provocación llevada a cabo por la paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 57 años con antecedentes personales de gammapatía monoclonal IgG y poliartritis reumática seronegativa; estaba en tratamiento con nifedipino desde hacía varios años y con ranitidina y diclofenaco desde hacía 6 meses; acudió a la consulta de Dermatología en octubre de 1995 por presentar un cuadro

PEDRO ZABALLOS*
MARIANO ARA*
VÍCTOR ECHEVARRÍA*
TERESA CUCHÍ**
MARGARITA NAVARRO*
MARÍA PILAR GRASA*
FRANCISCO JOSÉ CARAPETO*
* Departamento de Dermatología.
** Centro de Farmacovigilancia de Aragón.
Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

Correspondencia:

PEDRO ZABALLOS DIEGO. Departamento de Dermatología. Hospital Clínico Universitario. Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Aceptado el 20 de septiembre de 2001

JOSÉ GREGORIO ÁLVAREZ FERNÁNDEZ
ANA PÉREZ CAMPOS

de 3 meses de evolución, que consistía en la formación de vesículas y ampollas, con fragilidad cutánea manifiesta al mínimo traumatismo, en el dorso de ambas manos.

En la exploración se apreciaban tres vesículas y una ampolla en dorso de mano derecha (Fig. 1) y una vesícula y una ampolla en la izquierda. No se encontraron cambios esclerodermiformes, ni hipertrichosis, ni hiperpigmentación, ni quistes miliares. No presentaba lesiones en cara ni escote.

Se realizó una biopsia de una de las lesiones que demostró la existencia de una ampolla subepidérmica en cuya base se conservaba el festoneado de las papilas dérmicas, con un escaso infiltrado inflamatorio en der-



FIG. 1.—A nivel del dorso de la mano derecha se aprecia una ampolla y tres vesículas.

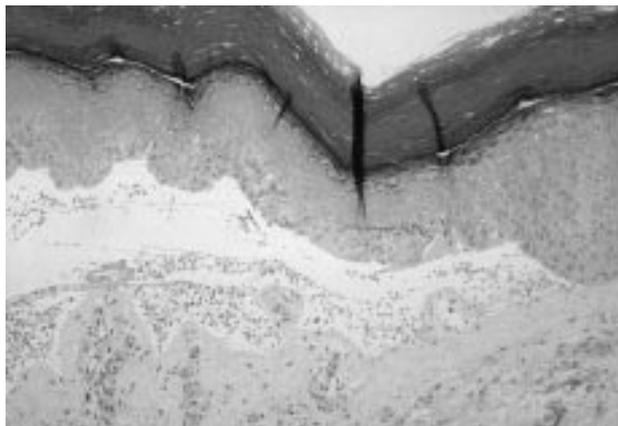


FIG. 2.—Ampolla subepidérmica que conserva el festoneado de las papilas dérmicas y presenta un escaso infiltrado inflamatorio en dermis papilar.

mis (Fig. 2). La inmunofluorescencia directa fue negativa. Los estudios de laboratorio fueron normales, incluyendo la determinación de porfirinas plasmáticas, uroproporfirinas, pruebas hepáticas y autoanticuerpos.

Debido a que el último tratamiento instaurado fue diclofenaco (50 mg/ 12 horas desde hacía 6 meses), se diagnosticó el cuadro como posible pseudoporfiria inducida por diclofenaco y se aconsejó la retirada de la medicación y la aplicación de fotoprotectores, con lo que mejoró el cuadro en un mes y medio. La paciente volvió a nuestras consultas a los 9 meses (julio de 1996) con la misma sintomatología, confesando que estaba tomando diclofenaco de nuevo a pesar de nuestra recomendación. La medicación fue retirada definitivamente y la paciente se recuperó de sus lesiones sin recidiva posterior hasta la fecha.

El caso fue notificado al Centro de Farmacovigilancia de Aragón que tras aplicar el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia fue clasificado como reacción adversa «definida».

DISCUSIÓN

En 1975, Gilchrest et al (4) describieron cinco pacientes sometidos a hemodiálisis por insuficiencia

renal crónica que presentaban una enfermedad ampollosa similar a la de la PCT con niveles normales de porfirinas. El papel causal de la exposición solar fue sospechado por la localización de las ampollas en regiones fotoexpuestas y por su aparición en los meses de verano. Posteriormente, la pseudoporfiria ha sido relacionada, además de con la insuficiencia renal crónica/ hemodiálisis, con la exposición a radiaciones ultravioletas A, con una exposición solar excesiva y con diversas medicaciones (1).

De entre los diferentes fármacos que han sido relacionados con casos de pseudoporfiria (tabla I) son los AINE los más frecuentemente implicados. Los AINE son fármacos, ampliamente utilizados en la práctica médica diaria, que derivan de diferentes estructuras moleculares (ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido indolacético, etc.) (2). La mayor parte de la bibliografía referida a casos de pseudoporfiria medicamentosa producida por AINE ha implicado a un derivado del ácido propiónico (naproxeno, ketoprofeno, ibuprofeno, fenoprofeno y oxaprozín), siendo el naproxeno el más frecuente. Howard et al (5) describieron los primeros cinco casos de pseudoporfiria inducida por naproxeno y posteriormente se han descrito nuevos casos, sobre todo en niños, de tal manera que en un estudio prospectivo de 74 niños con artritis reumatoide juvenil tratados con naproxeno, Lang et al (6) demostraron una prevalencia de pseudoporfiria del 12%. Otros fármacos implicados, derivados del ácido propiónico, han sido el ketoprofeno, el ibuprofeno y el oxaprozín (1, 7). También podríamos incluir en este grupo a la nabumetona, AINE derivado de la naftilalcalona, que presenta un metabolito sanguíneo activo (ácido 6-metoxi-naftilacético), estructuralmente muy similar al naproxeno, que ha provocado varios casos de pseudoporfiria (1, 8, 9). No todos los casos de pseudoporfiria han sido relacionados con AINE derivados del ácido propiónico; se han descrito casos aislados inducidos por ácido mefenámico (derivado del ácido antranílico) y por diflunisal (derivado del ácido salicílico); sin embargo, el presente caso es el primero inducido por diclofenaco.

El diclofenaco es un AINE derivado del ácido fenilacético (grupo de los arilacéticos) que actúa impi-

TABLA I: FÁRMACOS RELACIONADOS CON LA SEUDOPORFIRIA (1, 7)

AINE	Diuréticos	Antibióticos	Retinoides	Otros
Naproxeno	Clortalidona	Ácido nalidíxico	Isotretinoína	Ciclosporina
Ibuprofeno	Bumetanida	Tetraciclinas	Etretinato	5-fluorouracilo
Cetoprofeno	Furosemida			Casiprodo/ aspirina
Nabumetona	Hidroclorotiacida/triamtereno			Piridoxina
Oxaprozín				Amiodarona
Ácido mefenámico				Flutamida
Diflunisal				Dapsona
				Quinidina

diendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoïdes mediante la inhibición competitiva y reversible de la ciclooxigenasa; disminuye la permeabilidad capilar de los tejidos inflamados, inhibe la hialuronidasa producida por los gérmenes y la agregación plaquetaria; es ampliamente utilizado en la práctica médica diaria por su capacidad inflamatoria, analgésica, antirreumática y antipirética (10). Es un fármaco que presenta numerosos efectos adversos que obligan a su suspensión en el 1,5 y el 2% de los casos. La mayoría de los efectos secundarios se dan en los primeros 3-6 me-ses de tratamiento y destacan, entre los más frecuentes, las alteraciones digestivas (20% de los casos), la cefalea (3-9%) y el incremento de los valores de las transaminasas (2%) (10, 11). Desde el punto dermatológico se han asociado a diclofenaco numerosos efectos adversos (exantema, urticaria, dermatitis de contacto, púrpura, eritema exudativo multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, alopecia, vasculitis, necrosis epidérmica tóxica, enfermedades ampollosas, etc.), de entre los cuales la fotosensibilidad presenta una tasa estimada del 1 al 3% (3). En 1992, Le Corre et al (12) describieron una erupción de características clínicas similares al granuloma anular, distribuida en áreas fotoexpuestas, que desapareció al suspender un tratamiento con diclofenaco y recidivó al reintroducir el fármaco. En 1998, Encinas et al (13) realizaron diferentes estudios de fotohemólisis con diclofenaco y sus fotoproductos, llegando a la conclusión de que el principal responsable de su fototoxicidad es el fotoproducto clorocarbazol 2 a.

El término seudoporfiria se utiliza para describir una dermatosis ampollosa fotodistribuida con manifestaciones clínicas e histológicas similares a la PCT pero sin las alteraciones bioquímicas acompañantes de las porfirinas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de vesículas, ampollas, fragilidad cutánea y, secundariamente, quistes miliares y cicatrices en áreas expuestas al sol (con especial preferencia por el dorso de las manos). En contraste con la PCT son menos frecuentes la hipertrichosis, la hiperpigmentación, los cambios esclerodermiformes y la calcificación distrófica. Las características histológicas también son similares a las de la PCT (ampollas subepidérmicas con festoneado de las papilas dérmicas y escaso infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular), siendo menos frecuentes el engrosamiento de la pared de los vasos con material PAS-positivo y la esclerosis del colágeno. La inmunofluorescencia directa puede ser similar a la de la PCT (depósitos de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica), aunque con frecuencia es negativa, no siendo un requisito indispensable para el diagnóstico. La determinación de las porfirinas en sangre, orina y heces, por definición, ha de ser negativa (1). La hipótesis actual que intenta explicar la patogenia de la seudoporfiria causada por AINE consiste en el daño fototóxico de las membranas celulares provo-

cado por los radicales libres generados por las radiaciones UVA, siendo los AINE conocidos fotosensibilizadores (14). En cuanto al tratamiento de la seudoporfiria medicamentosa consiste en la retirada del fármaco sospechoso y en una intensa fotoprotección.

Presentamos, en resumen, el primer caso de seudoporfiria inducida por diclofenaco; un AINE que ha sido considerado hasta ahora como alternativa segura en casos de seudoporfiria producida por otros AINE(15); sin embargo, el caso fue notificado al Centro de Farmacovigilancia de Aragón que aplicando el algoritmo de causalidad del Sistema Español de Farmacovigilancia consideró dicha reacción adversa como definida.

Abstract.—Pseudoporphyria is a bullous disorder clinically and histologically similar to porphyria cutanea tarda but without accompanying biochemical porphyrin abnormalities. The most abundant literature concerning drug-induced pseudoporphyrias has involved the use of NSAIDs.

We report the first case of pseudoporphyria induced by diclofenac. A 57-year-old woman with a seronegative rheumatic polyarthritis presented with vesicles and bullae on the dorsum of both hands. Three months after starting a treatment with diclofenac. Drug withdrawal improved the lesions and reintroduction originated a new outbreak that subsided when the drug was again suppressed.

Zaballos P, Ara M, Echevarría V, Chuchí T, Navarro M, Grasa MP, Carapeto FJ. Pseudoporphyria induced by diclofenac. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:578-581.

Key words: Phototoxicity. Pseudoporphyria. Diclofenac.

BIBLIOGRAFÍA

- Green JJ, Manders SM. Pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:100-8.
- Meggit SJ, Farr PM. Pseudoporphyria and propionic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 1999; 141:591-2.
- Litt JZ. Drug eruption reference manual 2000. London: The Parthenon Publishing Group Limited 2000:176-7.
- Gilchrest B, Rowe JW, Mihm MC. Bullous dermatosis of hemodialysis. *Ann Intern Med* 1975;83:480-3.
- Howatd A, Dowling J, Varigos G. Pseudoporphyria due to naproxen (letter). *Lancet* 1985;1:819-20.
- Lang BA, Finlayson LA. Naproxen-induced pseudoporphyria in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1994;124:639-42.
- Petersen CS, Thomsen K. Pseudoporphyria. *Ugeskr Laeger* 1992;154:1713-5.
- Varma S, Lanigan SW. Pseudoporphyria caused by nabumetone (letter). *Br J Dermatol* 1998;138:549-50.
- Krischner J, Scolari F, Kondo-Oestreicher M, Vollenweider-Roten S, Saurat JH, Pechere M. Pseudoporphyria induced by nabumetone. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:492-3.

10. Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988;35:244-85.
11. Wilkens RF. Worldwide clinical safety experience with diclofenac. *Seminars in arthritis and rheumatism* 1985; 15(suppl 1):105-10.
12. Le Corre Y, Léonard F, Fertin C, Kalis B. Photosensibilisation au diclofenac. A type de granulome annulaire. *Ann Dermatol Venerol* 1992;119:932-3.
13. Encinas S, Bosca F, Miranda MA. Phototoxicity associated with diclofenac: a photophysical, photochemical, and photobiological study on the drug and its photo products. *Chem Res Toxicol* 1998;11:946-52.
14. O'Hagan OH, Irvine AD, Allen GE, Walsh M. Pseudoporphyria induced by mefenamic acid (letter). *Br J Dermatol* 1998;139:1131-12.
15. Checketts SR, Morrison KA, Baughman RD. Nonsteroidal anti-inflammatory induced pseudoporphyria: is there an alternative drug? *Cutis* 1999;63:223-5.