

Mucinosis folicular secundaria a fotoalergia por captopril

Amparo Pérez-Ferriols, Teresa Martínez-Menchón y José M. Fortea

Consorcio Hospital General Universitario. Valencia. España.

Resumen.—El captopril es uno de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que ha sido ampliamente utilizado como antihipertensivo y vasodilatador. Aunque se producen efectos adversos cutáneos en el 10% de las prescripciones, no existen muchos datos publicados sobre fotosensibilidad. Por otro lado, la mucinosis folicular se ha descrito asociada a numerosos procesos, principalmente linfomas, lupus eritematoso y con menos frecuencia a erupciones fotoinducidas y reacciones a fármacos. Se presenta el caso de una paciente tratada con captopril que desarrolló una erupción en áreas fotoexpuestas. Histológicamente mostró cambios compatibles con mucinosis folicular, con un fotoparche positivo al captopril y con resolución de las lesiones tras retirar el agente hipotensor.

Palabras clave: mucinosis folicular, fotoalergia, captopril.

FOLLICULAR MUCINOSIS SECONDARY TO CAPTOPRIL-INDUCED PHOTOALLERGY

Abstract.—Captopril is an angiotensin-converting enzyme inhibitor which has been widely used as an antihypertensive agent and vasodilator. Although adverse skin effects occur in 10% of patients prescribed this drug, there is little published data about photosensitivity. On the other hand, follicular mucinosis has been described in association with numerous processes, mainly lymphomas, lupus erythematosus and, less frequently, with photoinduced eruptions and drug reactions. We present the case of a female patient treated with captopril who developed an eruption in photoexposed areas. Histologically, the patient showed changes consistent with follicular mucinosis, with a positive captopril photopatch test and with resolution of the lesions after the antihypertensive agent was withdrawn.

Key words: follicular mucinosis, photoallergy, captopril.

INTRODUCCIÓN

El captopril (3-mercaptopropanoilo-L-prolina) es un antihipertensivo y vasodilatador que actúa como inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Ampliamente utilizado en las últimas décadas, ha dejado tras de sí un gran número de efectos secundarios¹⁻³. La fotosensibilidad se incluye entre ellos, aunque no ha sido uno de los más frecuentemente informados^{4,6}. Se presenta en este trabajo el caso de una paciente con una erupción en áreas fotoexpuestas, que histológicamente mostró cambios compatibles con mucinosis folicular, en la que se obtuvo un fotoparche positivo al captopril y en la que las lesiones se resolvieron al suspender la administración del fármaco.

MATERIAL Y MÉTODOS

El fototest se realizó con un simulador solar de arco de xenón 150W (Solar Light Co), modelo 16S. El sistema está provisto de dos filtros internos, el WG320

que elimina la radiación inferior a 250 nm (toda la UVB y la UVC más nociva) y el filtro Corning azul UG11, que elimina la radiación emitida superior a 400 nm (visible e infrarroja). Además, el aparato dispone de un filtro externo móvil que permite eliminar a voluntad la radiación UVB (por debajo de 320 nm), permitiendo únicamente el paso de la radiación UVA (entre 320 y 400 nm). El calibrado del simulador fue realizado por el Departamento de Termodinámica de la Facultad de Físicas de Valencia⁷. Se utilizaron dosis crecientes de UVB hasta un máximo de 24,3 mJ/cm² e igualmente dosis crecientes de UVA hasta un máximo de 5,6 J/cm².

El fotoparche se realizó con una lámpara de luz PUVA 500 (Herbert Waldmann, Germany) irradiando durante 30 min (9 J/cm²) la batería de alérgenos homologada por el Grupo Español de Fotobiología, que se aplicó por duplicado, retirando los parches a las 48 h e irradiando sólo la mitad de ellos. Además se parchearon por duplicado en vaselina al 1%, el Ecazide®, Captopril e hidroclorotiazida, estos dos últimos amablemente facilitados por el servicio de farmacia de nuestro hospital.

Se obtuvieron dos muestras cutáneas de las lesiones de la paciente, a través de sendos sacabocados (*punches*) de 4 mm de diámetro. Una de ellas fue fijada con formol, incluida en parafina y teñida con hematoxilina-eosina y hierro coloidal. La otra se congeló en nitrógeno líquido para realizar posteriormente inmunofluorescencia directa de piel afectada.

Correspondencia:

Teresa Martínez-Menchón. Consorcio Hospital General Universitario. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. España. teresammenchon@aedv.es

Recibido el 1 de abril de 2004.

Aceptado el 3 de febrero de 2005.



Fig. 1.—Placas eritematosas, infiltradas y de aspecto eczematoso localizada en tercio inferior del brazo izquierdo.

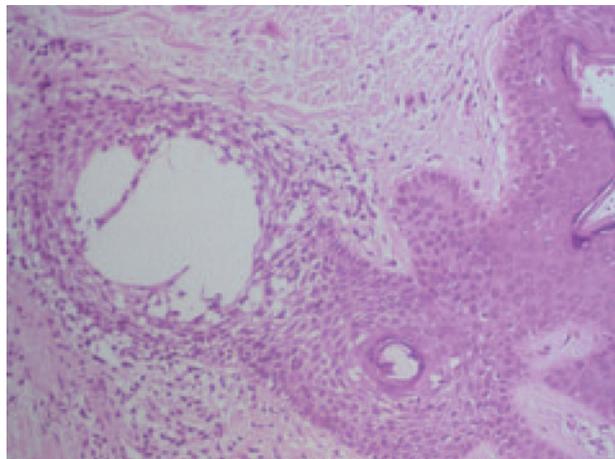


Fig. 2.—Infiltrado linfocitario perifolicular con grandes espacios quísticos con pérdida de conexión entre los queratinocitos foliculares. (Hematoxilina-eosina, ×100.)

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 50 años consultó en octubre de 2000 por una erupción muy pruriginosa de unos 2 meses de evolución. A la exploración se observaban placas eritematosas, confluentes, infiltradas, de aspecto eczematoso y de predominio en áreas fotoexpuestas: tercio inferior de los brazos, antebrazos, escote, parte superior de la espalda y piernas (fig. 1). La paciente había sido tratada de forma ambulatoria con corticoides orales a dosis bajas sin mejoría clínica. Como antecedentes personales destacaba una hipertensión arterial en tratamiento con Ecazide® (captopril + hidroclorotiazida) desde hacía 2 años e hipercolesterolemia en control dietético.

Se practicó una biopsia cutánea que mostró una epidermis normal sin alteraciones de la membrana basal. Destacaban infiltrados linfocitarios de predominio perifolicular y grandes espacios quísticos con pérdida de la conexión entre los queratinocitos foliculares (fig. 2). La tinción con hierro coloidal mostró depósitos de mucina en estos espacios quísticos (fig. 3). Se realizaron las siguientes exploraciones complementarias con resultados normales y/o negativos: inmunofluorescencia directa de piel afectada, recuento, fórmula y bioquímica sanguínea básicas, hormonas tiroideas, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-Ro y anti-La.

El fototest realizado 2 meses después de la retirada de Ecazide® resultó dentro de la normalidad para el fototipo de piel de la paciente. Se obtuvieron un parche y fotoparche positivos al Ecazide® pero también fueron positivos los controles realizados. Se optó por realizar parche y fotoparche del captopril y la hidroclorotiazida por separado, obteniéndose un fotoparche positivo al captopril (fig. 4). Los controles realizados en 20 pacientes fueron negativos, por lo que le dimos al fotoparche relevancia actual. El resto de los

hallazgos de la exploración fotobiológica de la paciente se encuentran recogidos en la tabla 1.

Tras retirar el fármaco las lesiones de la paciente se resolvieron con corticoides tópicos y, después de 3 años de seguimiento, no ha presentado recidivas.

COMENTARIO

La interacción de un fármaco y la luz solar puede provocar reacciones de fotosensibilidad en pacientes predispuestos. Existen en la actualidad unos 268 fármacos recogidos que han sido capaces de provocar reacciones de fotosensibilidad^{1,3}. Las sulfamidas, tetraciclinas y tranquilizantes derivados de las fenotiazinas fueron los fármacos fotosensibilizantes dominantes en las décadas de los cincuenta y sesenta^{1,8}. Actualmente existen tres grupos terapéuticos que producen reacciones de fotosensibilidad más frecuentemente: los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los diuréticos y los antibióticos derivados de las quinolonas¹.

El captopril ha sido un fármaco ampliamente usado a partir de 1977 como antihipertensivo y vasodilatador. A pesar de que un 10 % de los pacientes tratados ha presentado efectos secundarios cutáneos variados (tabla 2)^{3,4}, la fotosensibilidad ha sido escasamente recogida en la literatura especializada^{4,6}, demostrándose fotoparche positivo al captopril sólo en uno de los casos descritos⁴.

Por otro lado, la mucinosi s folicular tiene dos formas de presentación clínica distintas⁹: la mucinosi s folicular de Pinkus, también conocida como alopecia mucinosa, que se caracteriza por la aparición de pápulas induradas rasposas, de distribución folicular, que causan pérdida de pelo y la mucinosi s folicular urticariforme, que suele afectar a varones de mediana edad y se presenta como una erupción cíclica, transitoria, de curso benigno, formada por pápulas urtica-

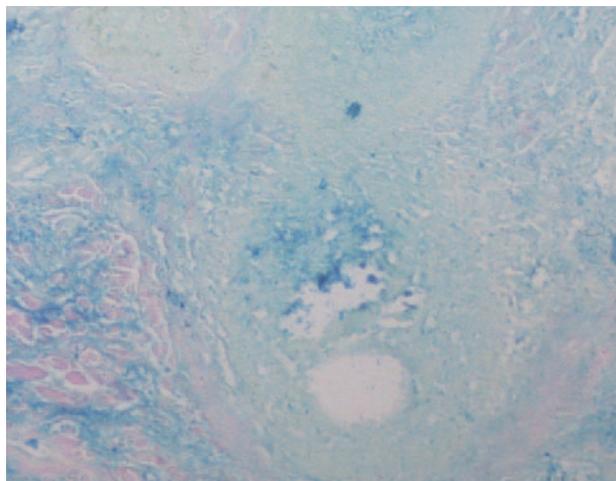


Fig. 3.—La tinción de hierro coloidal pone de manifiesto la existencia de gran cantidad de mucina $\times 100$.



Fig. 4.—Fotoparche positivo al captopril.

TABLA 1. EXPLORACIÓN FOTOBIOLOGICA

Alérgeno	Parche	Fotoparche
Mezcla de perfumes	+	+ (RP)
Filtros solares	-	+ (RP)
Hidroxicitronella	-	++
Musk Xylene al 5 %	-	+
Parsol al 5 %	-	+
4-isopropildibenzoilmetano	+	+
Ecazide®	++	+++ (controles +)
Hidroclorotiazida	-	-
Captopril	-	++ (controles -) (RA)

RP: relevancia pasada; RA: relevancia actual.

riales localizadas en cabeza y cuello, sin tapones foliculares y sin alopecia. Histológicamente, sin embargo, ambas formas de mucinosi folicular presentan los mismos hallazgos característicos¹⁰. Se observan depósitos de mucina en el epitelio folicular y las glándulas sebáceas, lo cual provoca la desconexión entre los queratinocitos. En fases más avanzadas, esto se traduce en la aparición de espacios quísticos que contienen mucina, células inflamatorias y queratinocitos alterados. En ocasiones se observan infiltrados linfocitarios perivasculares o intersticiales, superficiales y profundos que pueden estar acompañados de eosinófilos y neutrófilos aislados. La mucinosi folicular se ha descrito como un epifenómeno histológico en una gran variedad de procesos dermatológicos, como linfomas sobre todo micosis fungoide, lupus eritematoso, liquen simple crónico, e incluso erupciones fotoinducidas^{9,11}. En la mucinosi folicular secundaria los hallazgos principales son los característicos del proceso al que acompañan y, a diferencia de las formas primarias de mucinosi, donde pueden estar afectados todos los folículos de una sección, es característico que sólo se encuentra un folículo piloso afectado por los depósi-

TABLA 2. REACCIONES CUTÁNEAS Y CAPTOPRIL

Angioedema
Estomatitis aftosa
Eritema multiforme
Eritrodermia
Exantemas
Flushing
Fotosensibilidad
Lupus eritematoso
Micosis fungoide
Necrólisis epidérmica tóxica
Penfigoide
Pigmentación
Pitiriasis rosada
Pustulosis palmoplantar
Psoriasis
Púrpura, etc.

De Drug Eruption Reference Manual 2000 (resumido).

tos. En nuestra paciente los hallazgos histológicos fundamentales fueron los de la mucinosi folicular, sin que se observaran otros cambios dérmicos o epidérmicos que hicieran sospechar otro proceso.

No hemos encontrado referencias en la literatura médica que relacionen el captopril y la mucinosi folicular. Magro y Crowson¹² recogen en la literatura médica 22 pacientes en tratamiento con diferentes fármacos, con infiltrados linfocitos cutáneos atípicos tipo micosis fungoide, reacción vascular linfomatoide, linfocitoma cutis y mucinosi folicular. En 13 de los 22 pacientes el diagnóstico clínico fue de linfoma y en 17 pacientes las lesiones se resolvieron al retirar el fármaco sospechoso. Los fármacos en los que con más frecuencia se encontraron prescritos fueron los antagonistas del calcio, IECA, antidepresivos, antihistamínicos, bloqueantes β , benzodiazepinas e hipocolesterolemiantes. Todos estos fármacos están

reconocidos como perturbadores de la función linfocitaria o bien han estado implicados en casos de pseudolinfoma. No se especifica en dicho trabajo si aquellos pacientes en los que se observó mucinosis folicular eran los que estaban tomando un IECA. Posteriormente se han descrito 2 casos de hiperplasia linfoide atípica¹³ en relación con la ingesta de losartán, un inhibidor de la angiotensina II. En uno de los casos se pudo demostrar reordenamiento clonal de células T y en ambos pacientes la erupción se resolvió tras suspender el fármaco.

En nuestro caso, la erupción cutánea en áreas fotoexpuestas, la exploración fotobiológica con un fotoparche positivo al captopril, la curación de las lesiones tras la retirada del fármaco, sin recidivas después de 3 años de seguimiento y la ausencia de otros hallazgos histológicos, nos hacen pensar en una mucinosis folicular secundaria a fotoalergia por captopril.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore D. Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity. *Drug Safety*. 2002;25:345-72.
2. Daniel F, Foix C, Barbet M, et al. Toxidermies au captopril: incidence au cours d'un traitement de 1321 mois/patient. *Ann Dermatol Venereol*. 1983;110:441-6.
3. Litt JZ. *Drug Eruption Reference Manual 2000*. New York: Parthenon Publishing; 2000.
4. Mauduit G, Granier F, Antoniotti O, Thivolet J. Photosensibilisation après traitement au captopril. *Ann Dermatol Venereol*. 1988;115:167-9.
5. Bielan B. What's your assessment? Photoallergy reaction. *Dermatol Nurs*. 1994;6:30,74.
6. Patri P, Nigro A, Rebora A. Lupus erythematosus-like eruption from captopril. *Acta Derm Venereol*. 1985;65:447-8.
7. Martínez Lozano JA, Utrillas Esteban P, Pedrós Esteban R, et al. Algunas evidencias clínicas sobre la necesidad del calibrado de simuladores solares usados en dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:444-51.
8. Epstein J. Phototoxicity and Photoallergy. *Semin Cutan Med Surg*. 1999;18:274-84.
9. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses. *Am J Dermatopathol*. 2001;23:257-67.
10. Ackerman AB. *Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 196-7.
11. Langerholm B, Wennersten G. Mucinosis follicularis provoked by light exposure. *Acta Dermatovener (Stockh)*. 1979;59:153-6.
12. Magro C, Crowson N. Drug-induced immune dysregulation as a cause of atypical cutaneous lymphoid infiltrates. A Hypothesis. *Hum Pathol*. 1996;27:125-32.
13. Viraben R, Lamant L, Brousset P. Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Lancet*. 1977;350:1366.