

## Trombocitopenia en probable relación con acitretina



### Thrombocytopenia Probably Induced by Acitretin

Sr. Director:

Los retinoides son un grupo de compuestos hormonales no esteroideos relacionados con el retinol, conocidos hace más de 50 años y con diversas acciones biológicas. Actualmente los retinoides orales disponibles en Dermatología son isotretinoína, acitretina, bexaroteno y alitretinoína, con diferentes indicaciones. Se presenta el caso de un paciente que desarrolló trombocitopenia en probable relación con acitretina.

Se trata de un varón de 78 años con hipertrigliceridemia controlada con fenofibrato desde hacía 5 meses. Consultaba por lesiones en las manos de 8 meses de evolución con escozor. En la exploración presentaba placas delimitadas e hiperqueratósicas en palmas y dorso con pitting ungueal. Con el diagnóstico de psoriasis, se realizó hemograma y bioquímica, que fueron normales, iniciándose Acitretina IFC® 25 mg/d. Mes y medio después, en la analítica de control el recuento de plaquetas fue de 6.000/mcL (previo 177.000/mcL), manteniéndose normales las otras series (hemoglobina 15,8 g/dl, leucocitos 7.900/mcL). El paciente estaba asintomático, sin clínica de sangrado, fiebre u otras manifestaciones. Se realizó un análisis de sangre completo para descartar posibles causas de trombocitopenia, que fue normal (coagulación, bioquímica con perfil renal, hepático y LDH, orina, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anticoagulante lúpico y anticardiolipinas, complemento, electroforesis, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, serología de hepatitis B y C, VIH), así como una ecografía abdominal, que mostró esteatosis hepática sin esplenomegalia. El Servicio de Hematología suspendió la acitretina como posible causa, por su reciente introducción, manteniéndose el fenofibrato y administrando inmunoglobulinas intravenosas (0,4 g/kg en 3 dosis) y metilprednisolona (1 mg/kg/d, pauta descendente), normalizándose las plaquetas 4 semanas después (226.000/mcL). Las lesiones cutáneas fueron tratadas con corticoides tópicos, sin presentar nuevas alteraciones en el hemograma 6 meses después.

La acitretina es un retinoide monoaromático de segunda generación, metabolito activo del etretinato, su precursor, comercializado desde 1997. Acitretina IFC® está indicada en psoriasis grave, psoriasis pustulosa, ictiosis congénita y trastornos ictiosiformes, liquen plano cutáneo y mucoso y trastornos graves con disqueratosis y/o hiperqueratosis<sup>1</sup>. En las placas de psoriasis tiene acción antiproliferativa, disminuyendo el grosor, el eritema y la descamación, y antiinflamatoria. Existe variación individual en su farmacocinética, efectividad y reacciones adversas, por lo que la dosis ha de ser individualizada, buscando la mínima eficaz. Como todos los retinoides, es teratogénico, y la mayoría de los efectos secundarios son dependientes de la dosis y reversibles, siendo los más frecuentes los mucocutáneos y las alteraciones lipídicas y hepáticas<sup>2</sup>. En cuanto a alteraciones hematológicas, en las fichas técnicas de Neotigason® y

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de trombocitopenia inducida por fármacos

Criterio	Descripción
1	Inicio del fármaco sospechoso previamente a la trombocitopenia y normalización de las plaquetas tras su retirada
2	El fármaco sospechoso es el único administrado antes de la trombocitopenia u otros son continuados o reintroducidos tras la retirada del sospechoso, sin cambios en la cifra de plaquetas
3	Otras causas de trombocitopenia son descartadas
4	La readministración del fármaco sospechoso induce recurrencia de trombocitopenia o puede ser identificado por test de laboratorio
<i>Nivel de evidencia</i>	
Definitivo: criterios 1, 2, 3 y 4	
Probable: criterios 1, 2 y 3	
Posible: criterio 1	
Improbable: falta de criterio 1	

Fuente: Chong et al.<sup>10</sup>

de Acitretina IFC® no se mencionan, y revisando la literatura apenas hay casos. De hecho, no se ha descrito ninguno de trombocitopenia por acitretina, aunque sí 3 por etretinato (10-50 mg/d) en pacientes con psoriasis entre los 15 días y los 2 meses tras el inicio del tratamiento<sup>3-5</sup>; en uno de ellos el recuento descendió a 2.000 plaquetas y tardó más de 2 años en normalizarse<sup>3</sup>, y los restantes, en semanas<sup>4,5</sup>. Respecto a isotretinoína, en su ficha técnica aparecen como efectos adversos frecuentes: anemia, trombocitopenia, trombocitosis y neutropenia. En la literatura se han reportado 5 casos de trombocitopenia por isotretinoína desde unos días hasta 6 meses<sup>6</sup> tras su inicio. En los casos de trombocitopenia por retinoides el diagnóstico fue clínico tras descartar otras causas. Otras alteraciones hematológicas publicadas son un caso de agranulocitosis por acitretina<sup>7</sup>, y 2 de neutropenia y 2 de agranulocitosis por isotretinoína<sup>8,9</sup>. Además, existe un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna y otro de anemia por déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico por isotretinoína. Respecto a bexaroteno y alitretinoína, sí se describen alteraciones hematológicas en sus fichas técnicas. Con bexaroteno es común la leucopenia, principalmente neutropenia, pero las alteraciones de las plaquetas son raras, y con alitretinoína, la trombocitosis.

Los mecanismos por los que se produce trombocitopenia inducida por fármacos (TIF) se dividen en 2 categorías: 1) supresión de la producción de plaquetas en la médula ósea, y 2) aumento de su destrucción o aclaramiento en sangre periférica. El primero de estos se acompaña de pancitopenia, suele deberse a quimioterápicos y es dependiente de la dosis. El segundo mecanismo se divide en 3 subtipos: no inmune (efecto tóxico del fármaco sobre las plaquetas); inmune (por anticuerpos específicos del fármaco que se unen a plaquetas), responsable de la mayoría de los casos de TIF; y autoinmune (anticuerpos independientes al fármaco). Los fármacos más frecuentemente implicados son quinina y trimetoprim-sulfametoxazol, pero también vancomicina, antiinflamatorios, anticonvulsivos

tes, diuréticos y tuberculostáticos. La incidencia de TIF ronda los 0,6-1,6 casos/100.000 personas-año, pudiendo estar infraestimada. Debe sospecharse principalmente en adultos polimedcados y hospitalizados con trombocitopenia grave y aguda (generalmente menos de 10.000/mcL). Suele aparecer 1-2 semanas tras el inicio del fármaco, presentando recurrencias precozmente tras la reintroducción. Los pacientes suelen presentar petequias, púrpura, hematomas, sangrado de mucosas y riesgo de sangrado interno, incluyendo hemorragia cerebral y muerte. El diagnóstico es clínico según la relación temporal entre el inicio del fármaco y la trombocitopenia, excluyendo otras causas (infecciones –fundamentalmente víricas–, vacunación, embarazo, enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes o púrpura trombocitopénica idiopática) (tabla 1). Lo ideal sería demostrar la presencia de anticuerpos antiplaquetarios específicos, lo cual no está disponible habitualmente y no se hace de rutina. Una vez retirado el fármaco responsable, las plaquetas se recuperan en 1-2 semanas, precisando, en casos graves, corticoides, inmunoglobulinas e incluso transfusión de plaquetas. A diferencia de la púrpura trombocitopénica idiopática, que precisa una terapia más prolongada, en la TIF los corticoides pueden ser retirados rápidamente en cuanto el recuento se recupere<sup>10</sup>. En nuestro caso, la trombocitopenia se resolvió rápidamente tras la retirada de la acitretina y el tratamiento con corticoides e inmunoglobulinas. Como consecuencia de la evidente relación temporal y evolución tras la retirada de acitretina se decidió no readministrar el fármaco potencialmente responsable como prueba confirmatoria del diagnóstico.

## Bibliografía

1. Acitretina. Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado 19 Nov 2014]. Disponible en: [www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74726/FT\\_74726.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74726/FT_74726.pdf)

2. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, Carrascosa JM, Puig L, Ferrándiz C, et al. Acitretina: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:598–616.
3. Seishima M, Oda M, Yamanaka S. Thrombocytopenia possibly induced by etretinate in a psoriatic patient. *J Dermatol.* 2005;32:917–20.
4. Naldi L, Rozzoni M, Finazzi G, Pini P, Marchesi L, Cainelli T. Etretinate therapy and thrombocytopenia. *Br J Dermatol.* 1991;124:395.
5. Liang R. Thrombocytopenia associated with etretinate therapy. *Acta Haematol.* 1988;79:112–3.
6. Coto-Segura P, Galache C, Santos-Juanes J, Mallo-García S, Curto-Iglesias JR. [Transient thrombocytopenia probably induced by isotretinoin] Spanish. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:743–4.
7. Chave TA, Mortimer NJ, Hutchinson PE. Agranulocytosis and total scalp alopecia following acitretin. *Br J Dermatol.* 2003;148:1063–4.
8. Commens C. Cyclical neutropenia and retinoid therapy with isotretinoin. *Med J Aust.* 1988;149:164, 166.
9. Ozdemir MA, Kose M, Karakukcu M, Ferahbas A, Patiroglu T, Koklu E. Isotretinoin-induced agranulocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:425–6.
10. Chong BH, Choi PY, Khachigian L, Perdomo J. Drug-induced immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27:521–40.

M. García-Arpa\*, M. López-Nieto, J.L. Santiago Sánchez-Mateos y M.P. Sánchez-Caminero

*Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mgarciaa73@yahoo.es](mailto:mgarciaa73@yahoo.es)  
(M. García-Arpa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.03.010>

## Micosis fungoide con afectación cerebral como primera manifestación extracutánea



### Cerebral Involvement as the First Extracutaneous Manifestation of Mycosis Fungoides

*Sr. Director:*

La micosis fungoide (MF) representa el linfoma cutáneo más común. La probabilidad de afectación sistémica está en relación con la extensión de la enfermedad, siendo muy infrecuente en los estadios iniciales, donde suele seguir un curso clínico indolente. Sin embargo, el riesgo de afectación extracutánea a los 20 años tras el diagnóstico es de un 10% en pacientes con lesiones en placa generalizadas, y de un 35,5% en pacientes con lesiones tumorales<sup>1</sup>. Lo más habitual son las adenopatías regionales, pero cualquier órgano puede verse afectado, especialmente

los pulmones, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal<sup>2</sup>. La afectación del sistema nervioso central (SNC) es muy infrecuente, más aún en ausencia de afectación extracutánea.

Se trata de una mujer de 47 años con lesiones eritematodescamativas de 6 años de evolución, que tras 4 biopsias no concluyentes fue diagnosticada de MF estadio *ib*. Durante 4 años de seguimiento recibió tratamiento con corticoides tópicos potentes, PUVA, interferón y bexaroteno oral. En el último año desarrolló lesiones tumorales (fig. 1A), con presencia en sangre periférica de un 14% de células de Sézary (< 1.000/ $\mu$ L) y TAC toracoabdominopélvica sin hallazgos relevantes (estadio *ib*). Se decidió aumentar la dosis de bexaroteno oral y realizar radioterapia local, con respuesta parcial. Una biopsia cutánea de una lesión tumoral de rápido crecimiento mostró transformación de célula grande (TCG) con positividad acusada para CD30 (fig. 1B-D), no presente en las biopsias previas. Escasos meses después la paciente refirió alteración de la memoria reciente, así como ánimo depresivo. En la exploración física se apreció nistagmo y dismetría, por lo que se realizó TAC cerebral urgente