

Comunicaciones breves

Dermatopatía asociada a leucoencefalopatía posterior reversible inducida por levamisol

Dermatopathy associated with levamisole-induced reversible posterior leukoencephalopathy

Dras. María del C. Boente*, Hilda Bibas Bonet** y Norma B. Primc*

RESUMEN

Levamisol es una droga antihelmíntica con propiedades inmunomoduladoras que estimula la formación de anticuerpos y aumenta la respuesta T, la respuesta neutrofílica y la quimiotaxis. Se utiliza en dermatología para el tratamiento de verrugas planas, eritema multiforme, úlceras aftosas, vitíligo y, conjuntamente con prednisona, en el liquen plano.

Con el uso prolongado del medicamento se han comunicado efectos adversos dermatológicos, como erupciones liquenoides, ulceraciones y vasculitis.

Comunicamos el caso de una niña de 9 años que desarrolló un cuadro de erupción cutánea y leucoencefalopatía reversible con un tratamiento breve de levamisol pero con dosis elevadas.

SUMMARY

Levamisol is an antihelmintic drug that stimulates antibodies formation increasing both T response, and neutrophilic response, and quimiotaxis. It is used in dermatology for the treatment of plane warts, erythema multiforme, aphthous ulcers and, with prednisone, in lichen planus.

With prolonged use this drug has been implicated in adverse dermatological reactions as lichenoid eruptions, ulcers and vasculitis.

We present a 9-years old girl who developed a cutaneous eruption and a reverse leukoencephalopathy with a short treatment but high doses of the drug.

INTRODUCCIÓN

Levamisol (Lev) es una droga antihelmíntica con propiedades inmunomoduladoras que estimula la formación de anticuerpos y aumenta la respuesta T, la respuesta neutrofílica y la quimiotaxis.^{1,2} En dermatología suele indicarse para tratar verrugas planas, eritema multiforme, úlceras aftosas, vitíligo y liquen plano.³ La dosis usual es 2,5

mg/kg/día durante 3-4 días seguidos por semana, con una duración de 4-8 semanas. Lev se ha usado como droga de segunda línea para el síndrome nefrótico infantil recurrente y refractario a corticoides,⁴ y asociado a 5-fluoro-uracilo (5-FU) como terapia coadyuvante del carcinoma colónico por su actividad inmunomoduladora.⁵

Se han relatado con escasa frecuencia y con uso prolongado algunos efectos adversos dermatológicos, como erupciones liquenoides, ulceraciones y vasculitis, y otras manifestaciones colaterales como náuseas, dolor abdominal, alteraciones del gusto, artralgias y síndrome seudogripal.¹⁻³

Presentamos el cuadro clínico de una niña que recibió Lev a dosis no terapéuticas de 7,5 mg/kg/día por un período continuado de 15 días, y desarrolló graves complicaciones dermatológicas y neurológicas con evolución favorable y recuperación *ad integrum*.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 9 años de edad, sin antecedentes patológicos, atendida en Dermatología por verrugas planas faciales rebeldes a diversos tratamientos tópicos. Se indicó Lev a dosis de 2,5 mg/kg/día 3 días seguidos por semana, pero, por errónea interpretación parental, recibió 7,5 mg/kg/día diariamente. Al 15º día presentó estado febril y exantema generalizado pruriginoso interpretado como toxicidad medicamentosa, que motivó la suspensión inmediata del Lev. A las dos horas se observó obnubilación progresiva que progresó al estado de coma con aparición de crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, que determinaron la internación en terapia intensiva con apoyo respiratorio mecánico por depresión respiratoria. Las convulsiones fueron controladas con diazepam y fenitoína según pautas de manejo en la unidad de terapia.

El examen dermatológico al día siguiente reveló exantema morbiliforme en tronco, miembros superiores e inferiores, eritema acral con afectación

* Servicio de Dermatología.

**Servicio de Neurología.

Hospital del Niño Jesús, Tucumán, Argentina.

Correspondencia:

Dra. María del C. Boente. mboente@arnet.com.ar

Recibido: 18-9-2006

Aceptado: 26-11-2007

de palmas, plantas y pabellones auriculares (Figura 1), lesiones ulcerativas peribucales y enrojecimiento conjuntival bilateral. A las 48 h recuperó la respiración espontánea y se mostraba soporosa, con movilización espontánea de miembros y respuesta adecuada a estímulos dolorosos, hiperreflexia osteotendinosa generalizada con reflejo cutáneo plantar normal, sin alteración de pares craneanos, pupilas iguales normorreactivas y fundoscopia normal.

En el control dermatológico se apreció exantema heliotropo periorbitario, lesiones eritematoedematosas de patrón reticulado y livedo reticular en miembros y tronco asociados a placas urticariformes figuradas en tronco. Las rutinas en sangre y orina, incluidos los cultivos, fueron normales o negativos. El estudio inmunológico y el colagenograma (factor antinuclear, anticuerpo antidesoxirribonucleico, complemento, anticuerpos antifosfolípidicos y prueba de Coombs) no revelaron alteraciones. El líquido cefalorraquídeo, incoloro, demostró citología y química normales; cultivo, virología y serología negativos. La resonancia magnética nuclear de cerebro (RMN) en secuencia T1 no permitió detectar anormalidades, pero los tiempos T2, densidad protónica y FLAIR evidenciaron imágenes hiperintensas en sustancia blanca periventricular, especialmente en regiones frontales y occipitales. No se aplicó medio de contraste (Figura 2: A, B, C).

La paciente recuperó su lucidez al 5º día con persistencia de la hiperreflexia osteotendinosa. Al

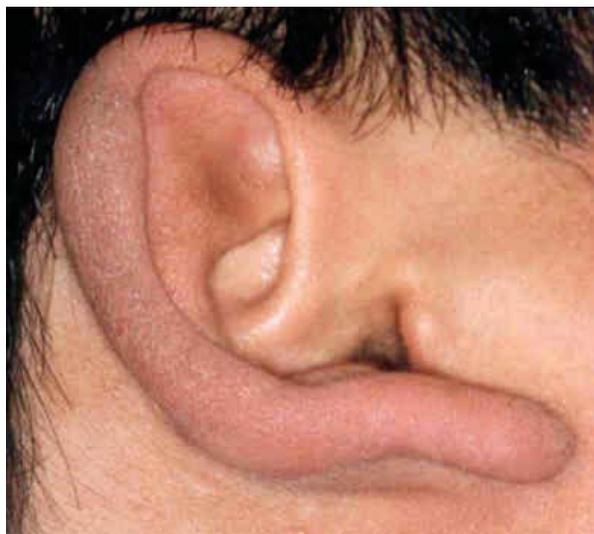
8º día, con signos generalizados de descamación sin nuevas lesiones dermatológicas, egresó del hospital en excelente estado general. La RMN de control a los 4 meses resultó normal.

DISCUSIÓN

Rongioletti y colaboradores² comunicaron, en niños con síndrome nefrótico tratados con Lev como coadyuvante de la terapia esteroidea, una vasculopatía particular con púrpura en orejas durante tratamientos prolongados. Algunos pacientes presentaron autoanticuerpos, particularmente pANCA (*perinuclear anti-neutrophil antibodies*), anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico y prueba de Coombs positiva. Este tipo de vasculitis, a veces seguida de necrosis cutánea, ha sido descrita por varios autores en la población infantil.^{1,6-8} Nuestra paciente presentó toxicidad al Lev con dosis elevadas durante un breve período caracterizada por exantema morbiliforme que evolucionó a eritema acral con compromiso de pabellones auriculares y, posteriormente, livedo reticular con eritema periorbitario en heliotropo. Las características clínicas remedaban una colagenopatía, pero los datos de laboratorio no demostraron alteraciones compatibles. Aunque la exacta patogénesis de la vasculitis no está totalmente aclarada, se ha sugerido que Lev induciría una alteración inmunológica con inmunocomplejos circulantes y que esta droga debería sumarse a la lista de medicamentos capaces de inducir vasculitis por este mecanismo.^{2,6}

Por otra parte, el cuadro neurológico presentado por la niña, hasta ese momento normal, recuerda al de una encefalopatía aguda grave con estado de coma y convulsiones e imágenes de RMN compatibles con el diagnóstico de leucoencefalopatía. Esta sintomatología junto a las neuroimágenes de afectación de la sustancia blanca en el contexto de un tratamiento reciente con dosis altas de Lev no elimina totalmente los diagnósticos diferenciales, pero prioriza la atención hacia la neurotoxicidad del fármaco empleado. La encefalitis viral fue descartada por normalidad del LCR y negatividad de la serología. Los hallazgos normales o negativos de laboratorio debilitaron la posibilidad de cuadro dismetabólico o afección sistémica por colagenopatía. No existían antecedentes de infección viral o vacunaciones ni las imágenes eran compatibles con encefalomiелitis diseminada aguda, que suele presentarse con lesiones de más de 1-2 cm de tamaño, focales o multifocales, asimétricas, hiperintensas en T2 y FLAIR en sustancia blanca supratentorial e infratentorial, con frecuente compromiso de la sustancia gris, especialmente ganglios basales y tálamos

FIGURA 1. Lesiones eritemato-violáceas en pabellones auriculares

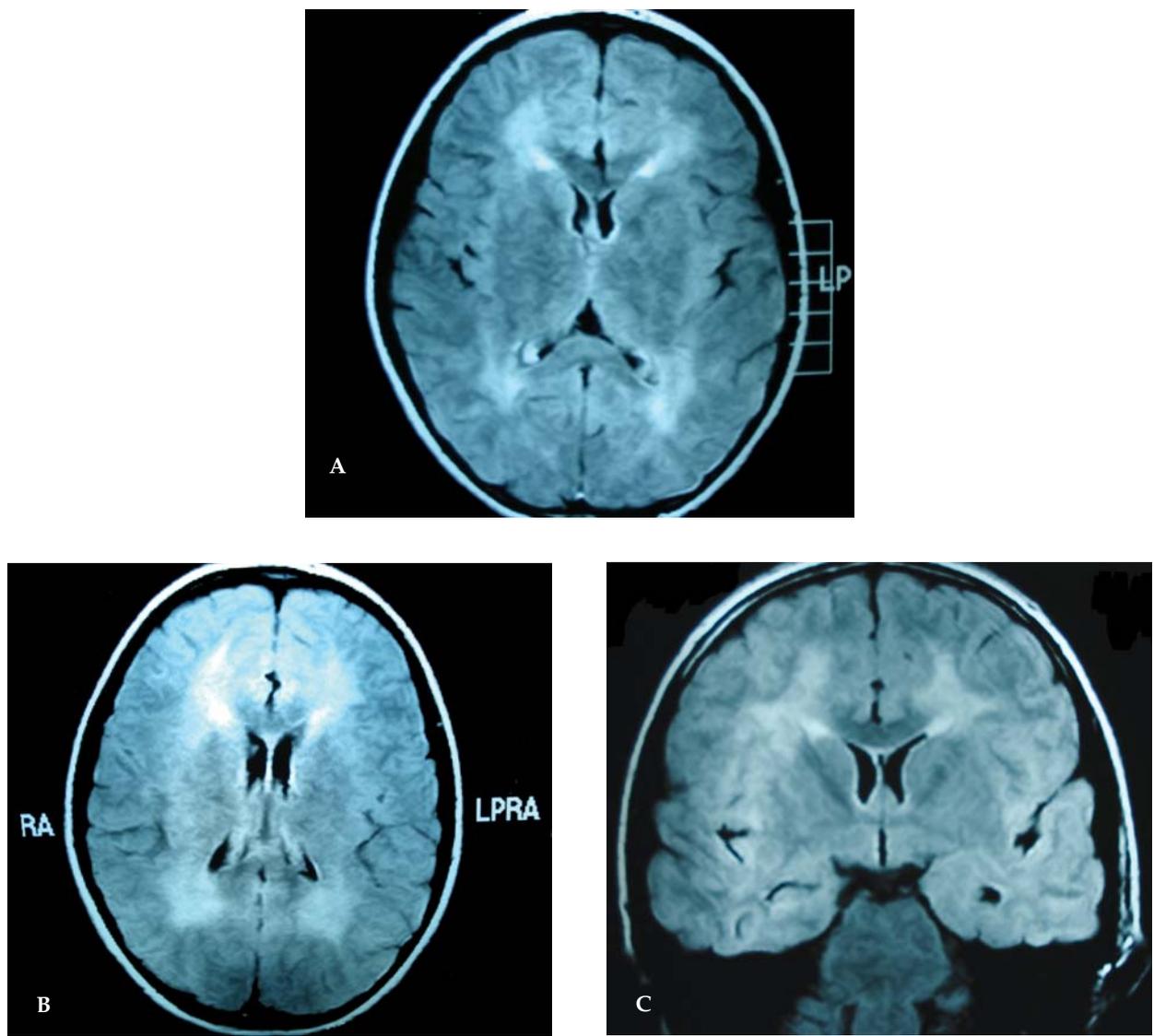


de manera simétrica.⁹ La leucoencefalopatía multifocal, habitualmente progresiva, revela lesiones en sustancia blanca, pero también en cuerpo caloso y sustancia gris, y se presenta en un huésped inmunocomprometido o inmunosuprimido. Este cuadro de tipo desmielinizante ha sido descrito en pacientes adultos tratados por carcinoma de colon con Lev.¹⁰

Hasta el momento, y en la bibliografía a nuestro alcance, no ha sido mencionado en la edad pediátrica un síndrome agudo con características de encefalopatía inducido por Lev, como el de nuestra

paciente. Los hallazgos clínicos, las manifestaciones neurorradiológicas y la condición de reversibilidad orientaron el diagnóstico hacia leucoencefalopatía posterior reversible (LPR). La LPR fue descrita en 1996 por Hinchey et al.¹¹ en una serie de 15 pacientes que presentaron un síndrome neurológico caracterizado por cefalea, trastornos visuales, depresión del sensorio y convulsiones asociadas con neuroimágenes de leucoencefalopatía, predominantemente en zonas parieto-occipitales. Del total, ocho se encontraban recibiendo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina o tacrolimus por tras-

FIGURA 2. RMN en secuencia FLAIR: A, B cortes axiales, C corte coronal: Imágenes hiperintensas en sustancia blanca profunda periventricular, especialmente áreas frontales y occipitales



plante de órganos, los siete restantes habían presentado una abrupta elevación de la tensión arterial por eclampsia o enfermedad renal hipertensiva. Con la suspensión del fármaco inmunosupresor o la instauración de tratamiento antihipertensivo se comprobó remisión de la sintomatología neurológica en dos semanas junto a la normalización de las neuroimágenes. La LPR también se ha asociado en la edad pediátrica a otros agentes inmunosupresores y quimioterápicos (cisplatino, metotrexato, interferón alfa, citarabina, fludarabina), al trasplante de médula ósea, riñón e hígado, a enfermedades hematológicas (púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome urémico hemolítico, anemia de células falciformes), vasculitis sistémica, porfiria aguda intermitente y al tratamiento con eritropoyetina.¹²⁻¹⁴

Desde el punto de vista fisiopatológico, su origen multifactorial sugiere que podrían estar implicados diferentes mecanismos. En relación a la hipertensión arterial, se postula la aparición de edema vasogénico con ruptura de la barrera hematoencefálica y aparición de trasudado de fluido dentro del parénquima cerebral por pérdida del mecanismo autorregulatorio del flujo sanguíneo cerebral. En relación a la influencia de los fármacos involucrados, se considera que ejercerían un efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular que favorecería la extravasación de líquido en la sustancia blanca.^{11,12,14}

El diagnóstico se basa tanto en la clínica como en los hallazgos neurorradiológicos consistentes en imágenes tomográficas hipodensas en las áreas afectadas, y en la RMN, imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR, generalmente bilaterales, corticales y subcorticales, que afecta las regiones posteriores de lóbulos occipitales, parietales y temporales.^{11,12} En algunas publicaciones se ha cuestionado el término LPR, por no ser la afección privativa de la sustancia blanca, ya que ocasionalmente pueden participar ganglios basales, tronco encefálico y cerebelo, como así también las lesiones pueden extenderse a lóbulos frontales, como ocurriera en nuestra paciente.^{12,14,15}

Para finalizar, este caso clínico ilustra la indis-

cutible toxicidad del Lev, que en dosis altas ha sido capaz de provocar una dermatopatía grave asociada a LPR. Consideramos útil describir este aspecto desfavorable y poco conocido para inducir una pronta sospecha por parte del pediatra en pacientes que reciban dicha medicación. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Powell J, Grech H, Holder J. A boy with cutaneous necrosis occurring during treatment with levamisole. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:32-33.
2. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol* 1999; 140:948-951.
3. Agarwal S, Ramam M, Sharma VK, et al. A randomized placebo-controlled double blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo. *Br J Dermatol* 2005; 153:163-166.
4. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003; 362:629-639.
5. Stevenson HC, Green I, Hamilton JM, et al. Levamisole: known effects on the immune system, clinical results, and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:2052-2066.
6. Bagga A, Hari P. Levamisole-induced vasculitis. *Pediatr Nephrol* 2001; 14:1057-1058.
7. Menni S, Pistritto G, Gianoti R, et al. Ear lobe bilateral necrosis by levamisole-induced occlusive vasculitis in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 477-479.
8. Macfarlane DG, Bacon PA. Levamisole-induced vasculitis due to circulating immune complexes. *BMJ* 1978; 1:408.
9. Tenembaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. For the International Pediatric MS Study Group. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007; 68(Suppl 2):S23-S36.
10. Kimmel DW, Wijdicks EFM, Rodríguez M. Multifocal inflammatory leukoencephalopathy associated with levamisole therapy. *Neurology* 1995; 45:374-376.
11. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:494-500.
12. Alurralde AM, Di Egidio M, Sainar R, et al. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38:541-544.
13. Onder AM, López R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric population. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1921-1929.
14. García Martín G, Serrano Castro V, García Carrasco E, Romero Acebal M. Leucoencefalopatía posterior reversible: ¿debe ser la localización un factor definitorio? *Neurología* 2007; 22:122-125.
15. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005; 35:83-90.